

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biologických a lékařských věd

Umělé oplodnění
Artificial insemination

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce
Garant diplomové práce
Hradec Králové 2010

MUDr. Iva Zadrobílková
Doc. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.
Štěpánka Svobodová

„Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky, data a jejich zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, řádně cituji.

V Trutnově dne 27. 4. 2010

Štěpánka Svobodová

Poděkování:

Na tomto místě bych chtěla poděkovat paní MUDr. Ivě Zadrobílkové za cenné rady, připomínky a ochotu při vedení této diplomové práce.

Abstrakt

Abstrakt v českém jazyce

Téma této práce jsem si vybrala z více důvodů. Jedním z nich je samotná poutavost tématu, dalším samozřejmě současný vysoký výskyt neplodnosti v populaci, zároveň však také fakt, že literatura týkající se tohoto tématu není v českém jazyce nikterak obsáhlá a tedy i těžko dostupná, proto jsem se snažila ucelit informace z různých zdrojů do jednoho pramene a tím zjednodušit hledání potřebných informací.

Práce popisuje současnou situaci neplodných párů ve světě. Zabývá se především problematikou vzniku a příčin neplodnosti, popisuje čemu se vyvarovat, kdy je vhodné se s problémem svěřit do rukou odborníkovi. Základem je samozřejmě i anatomie pohlavních soustav, menstruační cyklus ženy, průběh ovulace, testy pro zjišťování plodných dnů, hormonální regulace atd., proto je část práce věnována i tomuto problému. V závěru se také věnuje kromě technik umělého oplodnění a vyšetření, která jim předchází i samotnou farmakologickou léčbou a odstraněním problémů vedoucích k neplodnosti.

Abstrakt v anglickém jazyce

There have been several reasons for my choice of this topic. One of them is the fact that the topic is very interesting itself. As a second reason, it may be said, is the high occurrence of infertility in population and also the fact that literature on this topic is not very frequent and available. I have attempted to round off information from a variety of sources into one text and thus simplify further search for necessary information.

The thesis deals with current situation of infertile couples in the world. It deals mostly with the problem of origin and causes of infertility, it describes the factors that should be avoided and also when an expert should be contacted. The basics of this theses is, of course, the anatomy of reproductive organs, woman's period, the course of ovulation, tests for finding out the most fertile time, using hormones etc. Part of the thesis is thus devoted to this issue. Towards the end of the thesis, it is devoted to assisted reproductive techniques and medical examination preceding the pharmacological treatment and also with disposing of issues leading to infertility.

Obsah

ÚVOD	7
1 POHLAVNÍ ŽLÁZY A JEJICH FUNKCE	8
1.1 Ženský rozmnožovací systém	8
1.1.1 Ženské vnitřní pohlavní orgány (<i>organa genitalia feminina interna</i>)	8
1.1.2 Ženské zevní pohlavní orgány (<i>organa genitalia feminina externa</i>)	10
1.2 Mužský rozmnožovací systém	11
1.2.1 Mužské vnitřní pohlavní orgány (<i>organa genitalia masculina interna</i>)	11
1.2.2 Mužské zevní pohlavní orgány (<i>organa genitalia masculina externa</i>)	12
2 MENSTRUÁČNÍ CYKLUS	14
2.1 Čtyři fáze menstruačního cyklu	14
3 OVULACE A OPLODNĚNÍ	15
3.1 Ovulace	15
3.2 Oplodnění	15
4 TVORBA POHLAVNÍCH BUNĚK	18
4.1 Ženské hormony	18
4.2 Mužské hormony	19
4.3 Určení pohlaví	19
5 TĚHOTENSTVÍ	21
5.1 Tři stadia těhotenství	21
5.2 Vývoj vajíčka, zárodku, plodových obalů a placenty	22
5.3 Trvání těhotenství, určení termínu	24
5.4 Diagnostika těhotenství	24
6 DIAGNÓZA „NEPLODNOST“	25
6.1 Ženská neplodnost	25
6.1.1 Rizikové faktory	25
6.1.2 Příčiny	26
6.2 Mužská neplodnost	30
6.2.1 Rizikové faktory	30
6.2.2 Příčiny	31
6.3 Stanovení diagnózy u žen	34
6.3.1 Domácí testy	34
6.3.2 Diagnostická vyšetření	35
6.4 Stanovení diagnózy u mužů	37
6.4.1 Diagnostická vyšetření	37
7 LÉČBA NEPLODNOSTI	41
7.1 Hormonální léčba	42
7.2 Jiné možnosti léčby	45
8 METODY ASISTOVANÉ REPRODUKCE	46
9 ZÁVĚR	59
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	60

Seznam obrázků

OBRÁZEK 1 - POHLAVNÍ SYSTÉM ŽENY	8
OBRÁZEK 2 - POHLAVNÍ SYSTÉM MUŽE	11
OBRÁZEK 3 - OVULACE.....	15
OBRÁZEK 4 - MĚŘENÍ BAZÁLNÍ TEPLoty	17
OBRÁZEK 5 - PLACENTA	24
OBRÁZEK 6 - MORFOLOGIE SPERMII.....	39
OBRÁZEK 7 - IVF.....	47
OBRÁZEK 8 - EMBRYOTRANSFER.....	49
OBRÁZEK 9 - ICSI - INTRACYTOPLAZMATICKÁ INJEKCE SPERMII.....	49
OBRÁZEK 10 - AH - ASISTOVANÝ HATCHING	51
OBRÁZEK 11 - ODBĚR VAJÍČEK	53
OBRÁZEK 12 - GIFT - IMPLANTACE OOCYTŮ A SPERMII.....	55
OBRÁZEK 13 - ZIFT - IMPLANTACE ZYGOT	55
OBRÁZEK 14 - IUI - INTRAUTERINNÍ INSEMINACE.....	56

Úvod

Téma týkající se neplodnosti v lidské populaci jsem pro svou práci zvolila proto, že je v současnosti velmi aktuálním a ožehavým tématem a týká se poměrně velké části populace. Dalším důvodem je snaha o lepší pochopení této problematiky, jelikož literatura týkající se tohoto tématu není v českém jazyce dostatečně propracovaná a chybí komplexní zpracování.

První část práce je věnována především anatomii a fyziologii pohlavního systému, protože znalosti těchto základních pojmů tvoří podklad pro pochopení dalších souvislostí, mezi něž patří kromě jiného také hormonální regulace, ovulace, těhotenství, zrání plodu aj.

Dále se zabývám problémem samotné neplodnosti, konkrétně příčinami, rizikovými faktory, stanovením diagnózy neplodnosti, diagnostickými vyšetřeními.

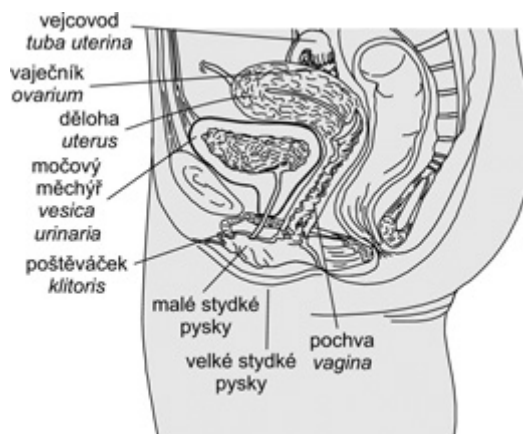
Poslední část této práce se týká léčby neplodnosti, a to od farmakologické přes chirurgickou až po metody umělého oplodnění. Podrobněji jsou rozebrány nejčastěji používané metody asistované reprodukce, mezi něž patří především in-vitro fertilizace, intracytoplazmatická injekce spermií, intrauterinní inseminace, kryokonzervace pohlavních buněk a embryotransfer. Není opomenuto ovšem ani dárcovství pohlavních buněk, bez něhož by u neplodných párů nebylo dosaženo tak vysoké úspěšnosti.

1 Pohlavní žlázy a jejich funkce

1.1 Ženský rozmnožovací systém

Funkce: Hlavní funkcí pohlavních žláz ženy je tvorba vajíček. K jejich tvorbě dochází v ovariu a v přibližně dvacátém týdnu je jejich počet nejvyšší – celkem šest až sedm milionů. Od té doby začíná jejich počet klesat, takže při porodu je přítomno již jen asi jeden až dva miliony folikulů, které jsou tvořeny oocytem a jednou vrstvou obklopujících buněk. Tento proces pokračuje i dále, takže v období puberty je přítomno tři až čtyři sta tisíc folikulů, z nichž asi jen tři až čtyři sta dospěje k ovulaci během plodného života ženy, zatímco všechny ostatní zaniknou.

Pohlavní systém ženy zahrnuje: vaječníky, vejcovody, dělohu pochvu, velké a malé stydké pysky, vestibulární žlázy, topořivá tělíska. [1, 2]



Obrázek 1 - pohlavní systém ženy

Zdroj: [3]

1.1.1 Ženské vnitřní pohlavní orgány (*organa genitalia feminina interna*)

Tyto orgány jsou uloženy v pánevním prostoru.

Vaječníky (ovaria)

Vaječník je vlastní párovou pohlavní žlázou ženy. Má oploštělý tvar a velikost okolo 4-5 cm. Vaječníky jsou uloženy v pánevní dutině. Na povrchu vaječníku nacházíme tzv. zárodečný epitel a pod ním vrstvu z tuhého vaziva (*tunica albuginea ovarii*). Dále nacházíme kůru (*cortex ovarii*), ve které se nacházejí folikuly v různém stupni vývoje a úplně ve středu orgánu je dřev (medulla ovarii) s pletením krevních i lymfatických cév, nervů a snopců hladké svaloviny.

Hlavní funkce vaječníků jsou tvorba vajíček - tedy pohlavních buněk (gamet) a syntéza ženských pohlavních hormonů (estrogeny, progesteron).

Vejcovody (tubae uterinae)

Vejcovod je párová nálevkovitá trubice z hladké svaloviny, která zajišťuje transport vajíčka po ovulaci směrem k děloze. Břišní ústí vejcovodu (ostium abdominale tubae uterinae) je širší a má roztřepený okraj - zachycuje uvolněné vajíčko po ovulaci, umí se „přicucnout“ k vaječníku a nasát vajíčko dovnitř. Děložní ústí vejcovodu (ostium uterinum tubae uterinae) je úzké vyústění vejcovodu do rohu děložního. Vnitřek vejcovodu je vystlán sliznicí, která vybíhá v četné řasy a tvoří tak hustý labyrint.

K oplození vajíčka spermií dochází zpravidla v ampulární části vejcovodu. Při zánětech vejcovodu může dojít k zneprůchodnění slizničního labyrintu, což často způsobí neprůchodnost vejcovodu pro vajíčko, spermie jsou však mnohem menší než vajíčko a pokud jej dosáhnou a oplozní, začne se toto vyvíjet ve vejcovodu a vzniká mimoděložní těhotenství.

Děloha (uterus)

Děloha je nepárový dutý orgán hruškovitého tvaru. Rozeznáváme na ní tělo (corpus uteri), úžinu děložní (isthmus uteri) a hrdlo děložní (cervix uteri). Do dutiny děložní (cavitas uteri) ústí shora do dvou rohů děložních vejcovody. Vespod v oblasti děložního hrdla ústí děloha do pochvy, zaoblený úsek, který vyčnívá do pochvy, označujeme jako děložní čípek (portio vaginalis cervicis).

Na stavbě děložní stěny se podílejí 3 vrstvy:

- 1) Endometrium - Děložní sliznice s jednovrstevným cylindrickým epitelem a četnými žlázkami. Nasedá na podslizniční vazivo. Na sliznici probíhají cyklické změny vzhledem k fázím menstruačního cyklu.
- 2) Myometrium - Svalová vrstva je tvořena několika vrstvami různě uspořádané hladké svaloviny. Je nejtlustší vrstvou stěny děložní. Během těhotenství dokáže hladké svalové buňky svoji délku až zdesetinásobit. Svalovina se během porodu kontrahuje a vypuzuje plod, přičemž se uplatňují i hormonální vlivy (oxytocin).
- 3) Perimetrium - Tenká vazivová vrstvička s pobřišnicí, která pokrývá dělohu. V děložní sliznici se za fyziologických podmínek uchytí oplozené vajíčko (přesněji - již blastocysta); v děloze probíhá prenatální vývoj lidského jedince až do doby porodu.

Pochva (vagina)

Vagina je nepárová trubice, sloužící jako ženský kopulační orgán. Na horním konci přechází skrze čípek děložní do dělohy, na dolním konci ústí jako štěrbina poševní do předsíně poševní (viz níže - ženské zevní pohlavní orgány). Pochva je okolo 9 cm dlouhá a až 3cm široká. Je vystlána sliznicí s mnohovrstevným dlaždicovým epitelem. Při sexuálních podnětech se sliznice zvlhčuje vodnatým sekretem. [1, 2]

1.1.2 Ženské zevní pohlavní orgány (organa genitalia feminina externa)

Předsíň a štěrbina poševní (vestibulum et ostium vaginae)

Předsíň poševní je vkleslina mezi malými stydkými pysky, do které ústí štěrbinou poševní pochva. Před ústím pochvy je vyústění močové trubice (ostium urethrae externum).

Velké stydké pysky (labia majora pudendi)

Velké stydké pysky jsou tvořeny vazivem s tukovou tkání a vrstvičkou hladké svaloviny. Jsou pokryty kůží s chlupy.

Malé stydké pysky (labia minora pudendi)

Malé stydké pysky tvoří tenká řasa, která je za normálních okolností zcela kryta velkými stydkými pysky (jedna ze známek donošeného plodu). Jsou pokryty silně pigmentovanou vrstvou kůže.

Velké a malé vestibulární žlázy (glandulae vestibulares majores et minores)

Dvě větší párové a řada menších nepárových žlázek, vyúsťujících na různých místech do předsíně poševní.

Předsíňová topořivá tělesa (bulbi vestibuli)

Předsíňová topořivá tělesa jsou uložena v páru v hloubce pod malými stydkými pysky. Vpředu mají tělesa nepárové spojení. Díky bohatému prokrvení dochází při sexuálních podnětech k jejich zduření, vyloženě topořivou funkci tělesa nemají.

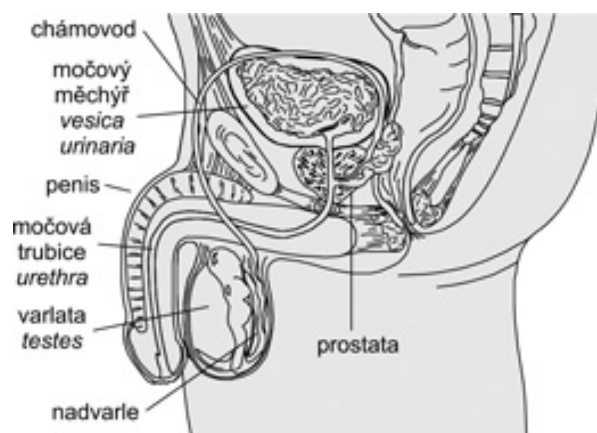
Poštěváček (clitoris)

Poštěváček je topořivé těleso, stavbou velmi podobné penisu muže. Stejně jako penis má i poštěváček žalud (glans clitoridis), bohaté cévní a nervové zásobení a erektilní (topořivou) tkáň, která způsobuje ztopoření (erekci) orgánu při sexuálním vzrušení (stejným mechanismem jako probíhá ztopoření u muže - viz dále). [1, 2]

1.2 Mužský rozmnožovací systém

Funkce: Hlavní funkcí pohlavních žláz muže je tvorba spermií. Ta zahrnuje celou řadu pochodů, které jsou ukončeny vznikem definitivní zralé spermie. Celý cyklus trvá u člověka asi 53 dní. Proces produkce spermií je kontinuální, začíná v pubertě a pokračuje často až do vysokého stáří, byť v pozdním věku již méně efektivní.

Pohlavní systém muže zahrnuje: varlata, nadvarlata, chámovody, semenné vajíčky, prostatu, penis a šourek. [1, 2]



Obrázek 2 - Pohlavní systém muže

Zdroj: [3]

1.2.1 Mužské vnitřní pohlavní orgány (*organa genitalia masculina interna*)

Varlata (testes)

Varle je mužská párová pohlavní žláza. Má lehce větší velikost a hmotnost než vaječník. Jeho funkcí je tvorba spermií a syntéza mužských pohlavních hormonů (testosteron). Na povrchu varlete je vrstva z tuhého vaziva (tunica albuginea testis), uvnitř je prostor vazivem rozdělen na malé lalůčky, kterými prochází řada stočených kanálků, kde probíhá vlastní tvorba spermií. Kanálky se spojují do větších kanálů, které vyúsťují do nadvarlete - viz níže.

Varlata se zakládají během vývoje jedince v dutině břišní, odkud teprve potom sestupují do šourku, kde jsou definitivně uložena. Stav, kdy jsou varlata nesestouplá, označujeme jako kryptorchismus.

Nadvarlata (epididymides)

Nadvarle je protáhlý párový orgán umístěný „nad varletem“. Po jeho délce můžeme rozlišit 3 části, označované jako hlava, tělo a ocas nadvarlete (caput, corpus et cauda epididymidis).

Do nadvarlete přicházejí spermie z varlete, aby zde dozrály a získaly schopnost pohybu. Pokud nejsou nahromaděné spermie odvedeny do chámovodu (viz níže) při ejakulaci, po určité době se rozpadnou a resorbují.

Chámovody (ductus deferentes)

Chámovod je párová svalová trubice navazující na koncovou část (ohon) nadvarlete. Odvádí spermie z šourku skrze tříselný kanál (canalis inguinalis) do dutiny břišní, kde ústí do močové trubice.

Až do průchodu tříselným kanálem běží spolu s chámovodem nervy, cévy (krevní i mízní) a svalová tkáň (musculus cremaster) v útvaru zvaném provazec semenný (funiculus spermaticus).

Měchýřkové žlázy (glandulae vesiculosae)

Měchýřkové žlázy jsou párové žlázy umístěné za prostatou na zadní straně močového měchýře (ústí do chámovodů, těsně před jejich vyústěním do močové trubice). Tvoří alkalický sekret bohatý na bílkoviny a fruktosu (objemově se podílí zhruba na 1/2 až 3/4 celkového objemu ejakulátu), který se mísí se sekretem nadvarlete se spermiemi. Tímto smísením vzniklou substanci již označujeme jako ejakulát.

Předstojná žláza (prostata)

Nepárová předstojná žláza je uložena těsně pod močovým měchýřem. Předstojnou žlázou prochází močová trubice (urethra), do které ještě v těle žlázy vyústí oba chámovody. Vlastní žlásky jsou umístěny v robustním svalově-vazivovém těle orgánu. Prostata obohacuje ejakulát o několik dalších látek (sekret předstojné žlázy tvoří asi 1/4 objemu ejakulátu).

Močová trubice (urethra masculina)

Na rozdíl od ženy, slouží močová trubice (respektive její část od vyústění chámovodů) u muže jako pohlavní cesta. Močová trubice začíná na spodku močového měchýře, prochází prostatou, skrze svalovinu dna pánevního a zanořuje se do nepárového topořivého tělesa penisu, na jehož konci ústí (viz níže). [1, 2]

1.2.2 Mužské zevní pohlavní orgány (organa genitalia masculina externa)

Pyj (penis)

Pyj neboli penis je mužský kopulační orgán. Prochází jím močová trubice, která je vývodnou trubicí pohlavních i močových cest.

Rozměry penisu mají velkou individuální variabilitu; uvádí se délka 10-12cm u ochablého a 14-18cm u ztopořeného penisu.

Na stavbě penisu se podílejí 3 topořivá tělesa, cévy, nervy a močová trubice. Celý orgán je krytý tenkou kůží na řídkém a pohyblivém podkožním vazivu. Topořivá tělesa - horní je párové, dolní je nepárové (v něm probíhá močová trubice) jsou tvořena houbovitou erektilní tkání. Při sexuálních podnětech dojde vlivem parasymptiku k zaplnění této tkáně krví - dochází k erekci - penis se vzpřimuje a prodlužuje. Na konci je penis cylindrovitě rozšířený v útvar zvaný žalud (glans penis), který kryje volná kožní řasa - předkožka (preputium).

Šourek (scrotum)

Šourek je nepárový kožní vak, zavěšený v oblasti pod sponou stydkou. Funkcí šourku je dosáhnout optimální teploty pro tvorbu spermií (pod 35 °C). Kůže je silně pigmentována a vybavena tuhými chlupy. Pod kůží je vrstvička hladké svaloviny, která se může kontrahovat a přitáhnout tak šourek směrem k tělu (zvýšení teploty při zajišťování termoregulace). Uvnitř je prostor šourku rozdělen vazivovou přepážkou na dvě části - v každé části se nachází jedno varle. [1, 2]

2 Menstruační cyklus

Menstruační cyklus je název několikátýdenního fyziologického období, které se periodicky vyskytuje u ženského pohlaví. Cyklus je řízen hypotalamem, který v adenohypofýze stimuluje produkci folikulostimulačního a luteinizačního hormonu. Skládá se z několika fází, které jsou od sebe symptomaticky odlišné. Můžeme se také setkat s pojmem perioda. Menstruační cyklus zaručuje schopnost ženy ve většině případů otěhotnět. [4]

2.1 Čtyři fáze menstruačního cyklu

1. fáze - menstruační

Krvácení v důsledku ischemie (způsobeno stažením cév) a následné nekrózy děložní sliznice, která se začne odlučovat a je odplavována krví z narušených cév. Tento děj se opakuje každý měsíc a trvá průměrně 5 dní. Krev, která odtéká, se nesráží, obsahuje totiž protisrážlivé látky. Žena během jedné menstruace ztrácí asi 50 ml krve.

2. fáze – proliferační-

Jeden z folikulů se mění ve zralý Graafův folikul, jeho buňky produkují estrogeny, které podporují růst nové sliznice. Tato fáze končí ovulací.

3. fáze – ovulace

Graafův folikul praská a uvolňuje se zralé vajíčko.

4. fáze – sekreční

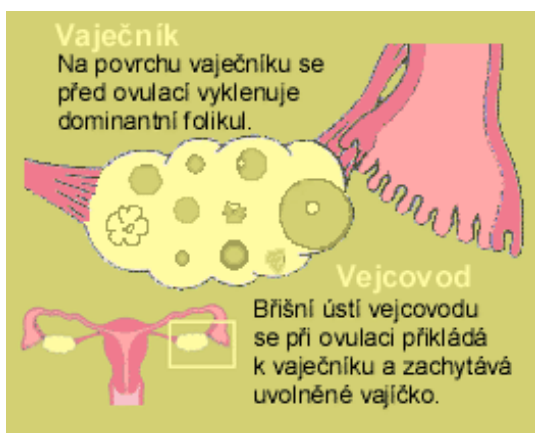
Z prasknutého folikulu vzniká žluté tělísko produkující progesteron, žlázy sliznice se rozšiřují a vyměšují sekret se živinami. Pokud nedojde k oplodnění a uhnízdění vajíčka, žluté tělísko zaniká, ustává produkce hormonů a v sliznici dělohy nastávají morfologické změny, sliznice odumírá.

Pokud nastane oplodnění, pak v děloze sliznice zůstává a naopak sílí a zárodek se do ní zanořuje (jako teplá kulička do vosku), začíná těhotenství. V těhotenství menstruace ustává. Další menstruace nastává obvykle až po ukončení laktace. [4, 5]

3 Ovulace a oplodnění

3.1 Ovulace

Ovulací nazýváme uvolnění vajíčka z vaječníku. Takto uvolněné vajíčko je schopno oplodnění. Jestliže při pohlavním styku dojde k uvolnění spermií (tzv. ejakulací, vystříknutím spermatu) a jejich následnému přesunu do vejcovodů, střetnou se tam s uvolněným vajíčkem. Dojde ke splnutí vajíčka a spermie nebo-li k oplodnění. Již 5 minut po ejakulaci jsou spermie přítomny ve vejcovodu, jejich schopnost oplodnit uvolněné vajíčko celkově trvá 24-72 hodin. Vajíčko je schopno oplodnění po ovulaci průměrně 24 hodin. Každý cyklus se takto uvolní jedno oplodnění schopné vajíčko. Toto po splnutí se spermií dá zárodek vyvíjejícímu se plodu. Někdy se vajíčko oplodněné spermií může při dalším vývoji rozdělit ve dvě a tak vznikají jednovaječná dvojčata. Zřídka se mohou uvolnit vajíčka dvě, která pokud jsou oplodněna, jsou základem dvojvaječných dvojčat. [4]



Obrázek 3 - Ovulace

Zdroj: [6]

3.2 Oplodnění

Vlastní oplodnění vajíčka není izolovaným procesem, nýbrž pouze jednou ze součástí komplexních pochodů reprodukce. Vajíčko v tomto okamžiku již absolvovalo celý svůj vývoj a zrání, a při ovulaci bylo zachyceno vejcovodem, v jehož ampulární části se setkává se spermiemi, které také již dokončily své zrání během své cesty ženskými reprodukčními orgány procesem zvaným kapacitace získaly schopnost vajíčko oplodnit. Tato kapacitace je souhrn funkčních a morfologických změn spermie, které jí teprve umožňují splnit své poslání. Jakmile první spermie pronikne obaly vajíčka do jeho cytoplazmy, stanou se obaly vajíčka

pro další spermie neprostopné. Takto vzniklé časné embryo prodělává své první vývojové fáze během transportu vejcovodem a po 4-5 dnech se ve stadiu moruly až blastocysty dostává do děložní dutiny, kde postupně dochází k jeho implantaci, tj. zanoření do děložní sliznice. [7, 8]

Plodné a neplodné dny

Jedná se o rozmezí cca 3 dnů před a 3 dnů po ovulaci, ve kterých je zvýšena pravděpodobnost otěhotnění. Čím blíže skutečné ovulaci dojde k pohlavnímu styku, tím je pravděpodobnost otěhotnění vyšší.

Žena se v době plánování těhotenství může snažit podpořit otěhotnění sledováním plodných dnů a ovulace, a to vedením menstruačního kalendáře a denním měřením a zapisováním bazální teploty - jedná se o teplotu měřenou ráno ihned po probuzení v konečníku, eventuálně v pochvě, během měsíce vznikne křivka, ze které lze odečíst „plodné dny“, které jsou nejvhodnější k otěhotnění - jsou to 3 dny před a 3 dny po vzestupu bazální teploty o cca 0,5°C, tento vzestup teploty pak přetrvává až do další menstruace.

Ovulace může méně často a spíše výjimečně proběhnout mimo jinak pravidelný cyklus, eventuálně i vícekrát během jediného menstruačního cyklu (např. v důsledku stresu).

Hlavní příznaky ovulace: bazální teplota a cervikální hlen a krvácení. [4, 9]

Měření bazální teploty

Měření bazální teploty (měření teploty v pochvě) se provádí vždy ráno po probuzení. Výsledky jsou pak srovnatelné a nejsou ovlivněny denním režimem, teplými nápoji, potravinami apod. Během ovulace je tělesná teplota o několik desetin stupně vyšší než jindy. Problém je, že zvýšení bazální teploty obvykle nastává s mírným zpožděním po začátku ovulace, je tedy vhodné orientovat se i podle dalšího vodítka, které dokáže být pozoruhodně přesné a kterým je hustota děložního hlenu. [9]

Následující graf poukazuje na vzestup bazální teploty v době ovulace.

4 Tvorba pohlavních buněk

Celý proces zrání a uvolnění vajíčka (ovulace) u ženy a tvorby spermií u muže je řízen složitou souhrou mezi centrálním nervovým systémem, hypofýzou a cílovou pohlavní žlázou. V oblasti CNS zvané hypotalamus vznikají působením nejrozličnějších vnějších i vnitřních podnětů procesy ovlivňující pozitivně či negativně vylučování hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH). Pod jeho vlivem dochází v předním laloku hypofýzy k vylučování dalších dvou hormonů – folikulostimulačního (FSH) a luteinizačního (LH) hormonu, které u ženy zabezpečují normální průběh dějů vedoucích k uvolnění vajíčka a u muže tvorbu spermií. Pod vlivem těchto hormonů vaječník i varle jako cílové orgány produkují další hormony, které výše uvedené procesy zpětně ovlivňují. [11, 12, 13]

4.1 Ženské hormony

Hormony obecně jsou látky, které v lidském těle zajišťují růst a správné funkce jednotlivých orgánů a systémů. Jsou produkovány na různých místech v těle. Orgány, které hormony produkují, se nazývají žlázy s vnitřní sekrecí.

Existují dva hlavní typy ženských pohlavních hormonů: estrogeny a gestageny. Další hormony, s jejichž názvem se lze často setkat, jsou: prolaktin, hormon stimulující folikuly a luteinizační hormon (FSH a LH).

Estrogeny – estrogeny vznikají hlavně ve vaječnících. V orgánech, kde účinkují, podporují růst buněk. V první fázi menstruačního cyklu estrogeny podporují nárůst děložní sliznice, spolu s progesteronem se podílí na přípravě endometria.

Gestageny – hlavním přirozeným gestagenem je progesteron. Je produkován tzv. žlutým tělískem ve vaječníku ve druhé polovině menstruačního cyklu, zejména po ovulaci. Způsobuje takové změny sliznice dělohy, aby mohlo nastat přijetí oplodněného vajíčka, tzn. připravuje endometrium k přijetí embrya a pomáhá udržovat těhotenství.

Prolaktin – je hormon, který je do krevního oběhu uvolňován z hypofýzy. Jeho vylučování probíhá ve 24hodinovém rytmu, nejvíce kolem půlnoci. Zvýšená hladina prolaktinu mimo těhotenství je častou příčinou poruch menstruačního cyklu a ženské neplodnosti. Hlavní význam prolaktinu spočívá v tom, že způsobuje změny v prsní žláze a produkci mléka pro kojení.

Hormon stimulující folikuly (běžně užívaná zkratka FSH) – je produkován v hypofýze. Působí zrání folikulů ve vaječnících, podporuje tvorbu hlavních ženských hormonů, estrogenů a gestagenů, které vznikají ve vaječnících.

Luteinizační hormon (běžně užívaná zkratka LH) – vzniká v hypofýze. Jeho působení je také nutné k tvorbě estrogenů, gestagenů a k vyvolání ovulace.

GnRH (gonadotropin releasing hormon), podporuje uvolňování FSH a LH do krevního oběhu. Je tvořen v mozku. [11, 13, 14]

4.2 Mužské hormony

Testosteron (androgeny):

- produkován Leydigovými buňkami
- ovlivňuje spermatogenezi
- vliv na rozvoj přídatných orgánů (prostata, semenné vajíčky, chlamovody)
- ovlivňuje druhotné pohlavní znaky – chlapci v pubertě: ochlupení, vousy, změna hlasu (rozšířením hltanu), zpevnění kostry, zmohtnění svaloviny, hlubší povrch kůže, jiné tukové rozmístění
- nezbytný pro mužské pohlavní citění, instinkty, pudové chování, duševní rozdíly.

Foliotropin - hormon stimulující folikuly

- vliv na dozrávání spermií – spermatogenezi (působí na Sertolliho buňky).

Luteotropin – luteinizační hormon

- ovlivňuje tvorbu testosteronu ve varlatech (působí na Leydigovy buňky). [11, 13]

4.3 Určení pohlaví

Společnou funkcí pohlavních žláz muže a ženy je tedy tvorba pohlavních buněk a jejich následné spojení vedoucí ke vzniku embrya. O pohlaví se rozhoduje v okamžiku oplodnění vajíčka na základě kombinace pohlavních chromozomů.

Chromozómové pohlaví určuje oplozující spermie. Buňky člověka mají 46 chromozomů, z nichž polovina pochází od matky a polovina od otce. 22 chromozómových párů tvoří autozomy určující somatické vlastnosti. 23. chromozómový pár se liší podle pohlaví; u mužských jedinců je to kombinace XY a u ženských kombinace XX.

Všechny normální oocyty obsahují chromozom X, naproti tomu u mužů se vytvářejí dva druhy spermií: 50 % spermií obsahuje chromozom X, 50 % chromozom Y. Je-li vajíčko oplozeno spermií s chromozomem Y, vzniká karyotyp 46, XY a chromozomální pohlaví je mužské. Je-li vajíčko oplozeno spermií nesoucí chromozom X, vzniká karyotyp 46, XX, určující pohlaví ženské. [8, 15, 16]

5 Těhotenství

Těhotenství je období začínající oplozením vajíčka a končící porodem plodu. Probíhá přibližně 280 dní (počítáno od 1. dne poslední menstruace).

Pokud je vajíčko oplozeno, začne se rýhovat (dělit) a je přitom unášeno vejcovodem do dělohy. Do ní se dostává 4-6 dnů po oplození ve stadiu moruly. Morula se mění v blastocytu, která se asi týden po oplození zanořuje do děložní sliznice, dochází k nidaci (uhníždění) oplozeného vajíčka.

Buňky blastocysty jsou diferencované. Ty, které vytvoří vlastní plod, se shlukují do útvaru nazývaný embryoblast. Zbylé buňky po obvodu blastocysty tvoří takzvaný trofoblast, ze kterého vzniknou plodové obaly a placenta. Trofoblast blastocysty se v místě kontaktu s děložní sliznicí začne intenzivně dělit, vytváří klky, které se zanořují do děložní sliznice. V tomto místě vznikne později placenta. Placenta zajišťuje výživu plodu, přívod kyslíku, odvod oxidu uhličitého, vylučování odpadních látek a produkuje také hormony zabezpečující průběh těhotenství.

Plodové obaly jsou 2 : vnitřní – amnion, vnější – chorion. Vnitřní amniotická dutina se rozpíná přibýváním tekutiny, která chrání plod před mechanickým poškozením, otřesy. [7, 8]

5.1 Tři stadia těhotenství

1) Blastogeneze – časný vývoj oplodněného vajíčka, který trvá dva týdny. V tomto období dochází k rýhování, vajíčko putuje vejcovodem do dělohy – migrace, zde se zanořuje do děložní sliznice – nidace.

2) Embryogeneze – tvoří se základy orgánů, nejdříve mozku srdce, vytváří se základní obrysová podoba, nejdříve hlavová část, potom trup a končetiny. Jako první životní projev se objevuje srdeční pulzace. Embryogeneze je ukončena v 10. týdnu po oplodnění.

3) Organogeneze – probíhá funkční diferenciací, růst a zrání plodu a jeho orgánů, což je především mezi 10. a 26. týdnem těhotenství – tzv. časné fetální období. Od 27. týdne se plod dále vyvíjí a postupně se zvětšuje jeho životaschopnost až do období porodu – tzv. pozdní fetální období.

V období embryogeneze hovoříme o zárodku (embryu), později o plodu (fetu) a po porodu o novorozenci. [7, 8]

5.2 Vývoj vajíčka, zárodku, plodových obalů a placenty

Vývoj vajíčka po nidaci:

Po nidaci se plodové vajíčko rychle zvětšuje. Při nidaci je velikosti makového zrnka, za čtyři týdny po oplození má průměr okolo 10mm, za osm týdnů asi 30mm. V 5. týdnu menstruačního stáří lze ultrazvukem rozpoznat v děložní dutině plodové vajíčko – tzv. gestační váček. Na konci těhotenství má tvar oválu o průměru 25cm a hmotnost kolem 5000g. Na povrchu jsou plodové obaly, tj. plodové blány a placenta, uvnitř je v plodové vodě plod spojený pupečnickem s placentou. Průměrná hmotnost donošeného plodu je kolem 3300 – 3500 g, placenta váží kolem 500 – 700 g a plodová voda 600 – 800 g.

Vývoj zárodku:

Embryo, které se vyvíjí ze zárodečného terčíku, nabývá postupně lidskou podobu a tvoří se jednotlivé orgány.

- Koncem prvního lunárního měsíce po oplození je zárodek asi 8mm dlouhý, je na něm patrný objemný hlavový konec a konec ocasní. Na základech pro končetiny jsou naznačeny prsty.
- Koncem 2. měsíce je embryo 25 mm dlouhé, má hmotnost kolem 5 g, má poměrně velkou hlavu. Končetiny jsou již vytvořeny, embryo má přibližně lidský tvar. Je vyvinut provazec pupeční. Po 6. týdnu lze UZ zaznamenat srdeční činnost, po 7. týdnu i pohyb.
- Koncem 3. měsíce mluvíme již o plodu-fetu. Na konci 3. měsíce je plod 9 mm dlouhý a má hmotnost kolem 20 g. Na končetinách jsou patrné prstíky, je vytvořen chrupavčitý základ kostry, vyvíjejí se pohlavní orgány, ledviny začínají tvořit moč, játra žluč.
- Ke konci 4. měsíce je plod 16 mm dlouhý, váží kolem 120 g. Jeho kůže je jemná, svraštělá, podkožní vrstva tuku chybí. Na celém povrchu těla se nachází jemné chmýří = lanugo.
- Na konci 5. měsíce je plod dlouhý asi 25 cm a váží okolo 250 g. Začínají mu růst vlasy a na prstech nehty, pod kůží se vytváří tukový polštář. Poslechem přes břišní stěnu lze slyšet ozvy srdce plodu, který se již čile pohybuje. Jeho pohyby vnímá těhotná žena jako jemné nepravidelné úder.

- Koncem 6. měsíce měří plod asi 30 cm a váha je kolem 600 g.
- Dále se váha i délka plodu zvětšuje a koncem 9. měsíce je délka okolo 45 cm a hmotnost asi 2700 g. Podkožní tuk je vytvořen natolik, že je kůže již napjatá. Z břicha a obličeje mizí chmýří.
- Před porodem má plod všechny známky zralosti – délka 48 – 50 cm, hmotnost 3300 – 3500 g. Kůže je napjatá, růžová, lanugo jen na zádech. Kůže je pokryta mazlavou bělavou hmotou – mázkem. Švy mezi lebečními kostmi jsou úzké, fontanely (místa, kde se švy kříží) jsou malé. Jsou vytvořeny nosní a ušní chrupavky, nehty dosahují špiček prstů. U chlapců jsou varlata sestouplá do šourku, u děvčátek překrývají velké stydké pysky malé stydké pysky.
- Novorozenec narozený po 38. týdnu těhotenství je označován za donošený.

Vývoj plodových obalů, placenty, funkce placenty:

Koncem prvního měsíce těhotenství je plodové vejce na celém povrchu porostlé jemnými klky, do nichž od zárodku přes zárodečný stvol vrůstají cévy. Tak je postupně vytvořen základ výživného systému. Koncem druhého měsíce tyto jemné klky na většině obvodu vymizí, zůstávají jen tam, kde plodové vejce naléhá na děložní stěnu. Zbujelé klky se postupně mění v placentu, jejíž vývoj se dokončí v průběhu třetího měsíce. Ze zárodečného stvolu se vytvoří pupeční provazec.

Placenta – plodový koláč

Lidská placenta má kruhový nebo oválný tvar, na konci těhotenství má kolem 15- 20 cm v průměru a váhou odpovídá asi 500 – 700 g. Rozlišujeme její plodovou plochu, z níž odstupuje pupečník, a její mateřskou plochu, na níž jsou placentární klky.

V placentě se tvoří řada hormonů a dalších látek, které jsou nezbytné pro normální vývoj a průběh těhotenství. Produkuje choriový gonadotropin, který přechází do moči a na jeho průkazu jsou založeny biologické testy. Dále produkuje estrogeny, progesteron, placentární laktogen, enzymy. [7, 8]



Obrázek 5 - Placenta

Zdroj: [17]

5.3 Trvání těhotenství, určení termínu

Trvání se pohybuje okolo 280 dnů, tj. 10 lunárních měsíců. Pravděpodobný termín porodu při pravidelném 28denním menstruačním cyklu lze určit tak, že k datu prvního dne poslední menstruace přičteme sedm dnů a odečteme 3 měsíce. Orientačně tak lze udělat i podle data prvních pohybů. Nejpřesněji lze stáří těhotenství určit pomocí UZ biometrie. [7]

5.4 Diagnostika těhotenství

Klinicky je možné mít podezření na těhotenství podle známek, jako jsou vynechání menstruace, ranní nevolnosti a zvracení, napětí v prsech, především ale na základě gynekologického vyšetření s nálezem prosáklé a zvětšené dělohy. K průkazu raného těhotenství je třeba využít těhotenských testů a vyšetření UZ.

Těhotenské testy spočívají v průkazu thoriového gonadotropinu v moči či krvi. Průkaz se provádí imunologicky radioimunologicky, enzymoimunologicky. [5, 7]

6 Diagnóza „neplodnost“

Neplodný pár je definován jako žena a muž, kteří nedosáhli těhotenství po dobu jednoho roku nechráněného pohlavního styku.

Sterilita je stav, kdy žena není schopna otěhotnět a dělí se na primární, sekundární a infertilitu.

Neplodnost ženy, která v anamnéze neudává žádná těhotenství, se označuje jako primární sterilita. O sekundární sterilitě hovoříme, pokud již žena v minulosti těhotná byla, (ať už bylo těhotenství ukončeno porodem, potratem nebo mimoděložním těhotenstvím).

V současné době postihuje světová neplodnost zhruba kolem 15 % párů. Nižší je v rozvinutých zemích, vyšší se vyskytuje v rozvíjejících se státech, kde je příčinou hlavně nedostatek zdrojů k vyšetřovacím metodám i léčbě samotné. [18]

Dopady tohoto „onemocnění“ zahrnují nejen samotnou neschopnost počít či porodit dítě, ale patří mezi ně i pocity viny, deprese, žal, smutek, stud, pocity neadekvátnosti v sociálních skupinách atd. [19]

6.1 Ženská neplodnost

Ženská neplodnost má řadu příčin. Některé mohou být léčeny a vyléčeny, jiné způsobují neodstranitelnou neplodnost, tj. absolutní sterilitu. Zpravidla se jedná o spolupůsobení více vlivů. Často mívá i psychické pozadí. Dočasnou neplodnost může způsobit vysazení antikoncepce. Menopauza vede k trvalé neplodnosti. [20, 21]

6.1.1 Rizikové faktory

Kouření, alkohol, drogy

O kouření se již dlouhou dobu ví, že zvyšuje riziko mimoděložního těhotenství, ale také snižuje ženskou plodnost jiným způsobem, a to ovlivněním hormonálních hladin a znesnadněním uhnízdění oplodněného vajíčka. Kuřáčkám může otěhotnění trvat až čtyřikrát déle, než nekuřáčkám. Existuje přímý vztah mezi látkami obsaženými v cigaretovém kouři a genetickými signály, které způsobují předčasný zánik buněk ve vaječníku.

Rovněž byl prokázán negativní vliv alkoholu na plodnost. Závěry ze studií ukazují, že i mírnější popíjení alkoholu, může snížit šance na otěhotnění dost značným způsobem. Vědci se domnívají, že alkohol zasahuje přímo do procesu ovulace a transportu vajíčka.

Některé studie dokonce dokázaly, že velmi vysoký přísun kofeinu může také ovlivnit plodnost, a proto mnoho odborníků doporučuje omezení přísunu kofeinu v době, kdy se žena snaží otěhotnět. [22, 23]

Diety, strava, nadměrná fyzická námaha

Například náročné cvičení a přísná dieta mohou způsobit, že žena přestane ovulovat, a to zejména při výrazném snížení tělesného tuku. Jeho nedostatek může mít vliv na tvorbu estrogenu, který je pro ovulaci a menstruaci nezbytný. [24]

Pohlavně přenosné choroby

Jsou jednou z prvotních příčin neplodnosti mužů i žen. Neléčené infekce se mohou rozvinout v pánevní zánětlivou nemoc (PID - pelvic inflammatory disease), která vede ke vzniku srůstů v pánevní oblasti a k poškození vejcovodů. V takovém případě se stávají neprůchodnými pro vajíčko.

Chlamydiové infekce jsou nemocí, jež zanechávají následky nejhorší. Až tři čtvrtiny pacientek nemají totiž časné příznaky (tichá infekce), dochází ke vzniku zánětlivé pánevní nemoci, která vede asi u 20% k neplodnosti.

Stres a psychické poruchy

Dlouhodobý stres může v některých případech ovlivnit hodnoty hladin hormonů, a tím narušit ovulaci. Akutní stres může dokonce způsobit anovulaci a vést k tomu, že žena přestane úplně menstruovat. [3, 9, 15]

6.1.2 Příčiny

Věk

Samotný věk je u žen nejdůležitějším faktorem rozhodujícím o tom, zda je žena schopna počít a porodit zdravé dítě. Ženy jsou při narození vybaveny kompletní zásobou vajíček – několika miliony, které jsou umístěny ve vaječnících. S věkem nicméně jejich počet prudce klesá, v období puberty na cca tři sta tisíc a věku kolem třiceti let jich zbývá už jen několik tisíc. Stárnutí pak ovlivňuje nejen počet, ale i kvalitu a možnost se přeměnit po oplození na embryo a plod. [9]

Endometrióza

Endometrióza je onemocnění, které postihuje 15-25% neplodných žen. Jedná se o onemocnění charakterizované přítomností endometriálních buněk mimo dělohu, tj. na vaječnících či jiných orgánech a tkáních v okolí. [25, 26]

Příčinou může být stav, kdy v průběhu menstruace dojde ke zpětnému odtoku krve přes vejcovody do dutiny břišní, příčin je ale více.

Někdy se na vaječnících mohou objevit cysty vyplněné krví, tzv. endometriomy či endometriální cysty, které také negativně ovlivňují vývoj vajíčka a pravděpodobně i brání ovulaci.

Na jedné straně vede léčba endometriózy k vyšší pravděpodobnosti otěhotnění, na druhé straně může chirurgická léčba vést ke zvýšenému vzniku infekcí, dokonce i při profylaktické léčbě antibiotiky, navíc může docházet k nežádoucí interferenci se stimulační léčbou před IVF. [27]

Endometrióza rovněž způsobuje tvorbu srůstů v oblasti vejcovodů, což vede k jejich uzavření a rovněž zhoršuje možnost nidace vajíčka. U žen s těžkým stupněm endometriózy mohou být vejcovody zcela neprůchodné, čímž jsou šance na otěhotnění zcela nulové. Pacientky s tímto onemocněním mají také zvýšenou hladinu mikrofágů, které snižují schopnost spermií pronikat k vajíčku.

Diagnóza endometriózy se stanovuje laparoskopicky. [27, 28]

Choroby děložního čípku

Čípek, děložní hrdlo, je dolní částí dělohy a obsahuje kanál, přes který proniká spermie do dělohy a odtud pak do vejcovodu, kde dochází k oplodnění. Kvalita hlenu tohoto kanálu ovlivňuje schopnost spermií tímto kanálem procházet. Může být ovlivněna celou řadou chorobných stavů.

U některých žen se mohou v hlenu vyskytovat protilátky proti spermiím. Tyto protilátky vznikají jako obranná reakce organismu ženy na přítomnost cizího materiálu. Jiným příkladem ovlivnění charakteru hlenu jsou léky používané k ovlivnění ovulace, o kterých je známo, že vedou k zahuštění hlenu, a tím jej činí neprůchodným pro spermie. Dalším problémem může být stenóza děložního hrdla. Kanál čípku je tak výrazně zúžen, což může být způsobeno jizevnatým procesem.

Děložní příčina

Nemoci dělohy mohou mít za následek poruchy uhnízdění embrya nebo schopnosti embrya pokračovat v růstu.

Některé ženy se již rodí s vadami dělohy, problémy mohou rovněž způsobovat benigní nádory děložní (polypy a myomy). Polypy jsou malé útvary rostoucí na vnitřní straně děložní dutiny a znemožňují nidaci vajíčka. Myomy jsou svalové nádory, které se mohou objevit kdekoli ve stěně děložní. V závislosti na jejich velikosti a přesném umístění ve stěně musí být někdy operativně odstraněny.

Porucha hormonálních funkcí

Správná a vyvážená hladina pohlavních hormonů je naprosto nezbytná pro ovulaci, oplodnění i samotné těhotenství. Ovulace je způsobena změnami pěti hlavních hormonů, jejichž hladiny rostou a klesají v průběhu menstruačního cyklu (viz výše).

Problémy s poruchou štítné žlázy a s hypofýzou

Jak již bylo napsáno v předchozí kapitole, jeden ze základních hormonů ovlivňujících pohlavní soustavu je GnRH tvořený v hypotalamu. Stimuluje uvolňování FSH a LH nezbytných pro růst folikulů a ovulaci.

V případě že žena trpí hyper či hypothyreoidismem, je nutno tyto poruchy pomocí léčby upravit. Tím většinou dojde samo i k úpravě reprodukčních funkcí a ke snížení rizika samovolného potratu. [9, 15, 29]

Syndrom polycystických ovarií

Onemocnění vaječníků, které získalo svůj název podle přítomnosti malých cyst tvořících se na vaječnicích při poruše uvolňování vajíček. Bývá častou příčinou neplodnosti, je považováno za jedno z nejčastějších endokrinologických chorob u žen ve fertilním věku (6 - 7 % žen). [30]

Mezi příznaky patří nepravidelné či chybějící menstruace, neplodnost, zvýšené ochlupení, akné, obezita, porucha inzulínové rezistence. Odhaduje se, že 10-15% ženské populace má PCOS. První popsáný PCOS je datován k roku 1935, nicméně patogeneze tohoto onemocnění nebyla doposud plně vysvětlena. [31, 32]

Diagnóza bývá obvykle stanovena na základě zjištění typických potíží, tělesného vyšetření, laboratorních testů a ultrazvuku. Může být částečně léčen pomocí diety, cvičení, léků vyvolávajících ovulaci a ovlivňujících inzulínovou rezistenci. [9, 33, 34]

Ztlustění vejcovodů, pánevní srůsty

Ztlustění stěny vejcovodů je častým následkem proběhnuté pánevní nemoci, ale může být způsobeno i nezjištěnou infekcí jako důsledek např. po umělém přerušení těhotenství. Důsledkem je ztížená průchodnost.

Ženy s poškozenými vejcovody mají větší riziko mimoděložního těhotenství, což je stav, při kterém je oplozené vajíčko během své cesty do dutiny děložní zadrženo ve vejcovodu, kde jeho další růst vede k narušení jeho stěny. Pokud se mimoděložní těhotenství včas nezjistí a neléčí (nejčastěji operací), může vést k závažným komplikacím, jako jsou nitrobřišní krvácení, šok či dokonce smrt.

Pánevní srůsty jsou vlastně jakési pruhy, které se tvoří mezi pánevními a břišními strukturami a které brání vejcovodu v zachycení vajíčka. Vznikají z celé řady příčin, nejčastěji zánětem.

Ve většině případů závažných pánevních srůstů doporučí lékař mimotělní oplodnění, při kterém dojde k otěhotnění obejitím neprůchodných vejcovodů.

Předčasné ovariální selhání

Funkce každého vaječníku jednoho dne skončí, u některých žen je tomu ale dříve než je obvyklé. Za tento stav je označována ztráta funkce vaječníků před čtyřicátým rokem věku ženy. U těchto žen může ještě k uvolnění nějakého vajíčka dojít, to bývá ale méně kvalitní a často je následkem samovolný potrat.

K předčasnému selhání vaječníků může dojít z mnoha důvodů. Těmi mohou být zděděná genetická dispozice nebo autoimunitní poruchy, které způsobí, že imunitní systém poškozují vlastní tělesné buňky a tkáně, dále radioterapie či chemoterapie při léčbě nádorových onemocnění, velmi často je ale příčina neznámá.

Opakované potraty

Statistiky ukazují, že potratem končí 50 - 70% všech těhotenství. Mnohdy žena o své graviditě ani neví, jediným příznakem může být opožděná menstruace. Opakované těhotenské ztráty postihují 0,4 - 1 % žen. V současnosti se o opakovaném neboli habituálním potracení

hovoří v případě 3 a více reprodukčních ztrát. Jedná se zde o rozpoznaná těhotenství, tj. UZ nebo biochemicky prokázané gravidity. Příčiny bývají různé, často se je vůbec nepodaří odhalit.

Nevysvětlitelná neplodnost

Tato diagnóza je stanovena pro vyloučení všech ostatních příčin neplodnosti. Do této kategorie patří přibližně 5-10% všech neplodných párů.

Často je možných odhalených příčin několik, v mnoha případech se však přes veškerou snahu příčinu nalézt nepodaří. Přesto se nakonec cca 70 - 80 % léčených párů dočká úspěšně dokončené gravidity. [9, 15, 35]

6.2 Mužská neplodnost

Mužská plodnost nejvíce závisí na funkční kvalitě spermií. Mezi příčiny mužské neplodnosti se řadí také poruchy v ejakulaci, někdy může muž trpět anatomickými problémy. V neposlední řadě kvalitu spermií ovlivňují také zánětlivá onemocnění. V mnohých případech příčina neplodnosti nemusí být odhalena vůbec (tzv. idiopatický faktor). [16, 36]

6.2.1 Rizikové faktory

Zranění

Často mohou ovlivňovat schopnost tvorby spermií, může dojít k poškození varlat nebo poškození vas deferens (jemný vývod zajišťující transport spermií z varlete do ejakulačního vývodu), či mohou poškodit močový měchýř nebo prostatu, což může mít vliv také na plodnost a v neposlední řadě i poranění míchy, jejíž defekt může vést k ovlivnění ejakulace, a tím způsobit neplodnost.

Torze varlat

Je stav, kdy dojde k otočení varlete v šourku, může vést rovněž k neplodnosti. Přetočení varlete a zároveň tak i znemožnění či snížení prokrvení vede k jeho těžkému poškození. Léčí se operací.

Pohlavně přenosné nemoci

Častá příčina mužské neplodnosti, například chlamydiová onemocnění aj. – mohou způsobovat zjizvení močové trubice, přes kterou prochází sperma a tvořit tak překážku jeho průchodu.

Kouření a návykové látky

Stejně jako u žen, může ovlivnit plodnost. Podle některých studií jsou spermie kuřáků neobvyklého tvaru a mohou nést genetické poruchy.

Alkohol poškozuje játra a zároveň snižuje plodnost, kouření marihuany snižuje hladinu hormonu LH a tvorbu testosteronu, což může vést k impotenci a k úbytku spermií.

Nadměrné teplo

Vířivky, horké koupele, sauny...zde všude jsou muži vystaveni riziku snížené plodnosti v důsledku vysokých teplot. Varlata a tvorba spermií jsou do značné míry teplotou ovlivněna a proto by se muži plánující potomky měli těmto aktivitám vyhýbat.

Stres

Ovlivňuje všechny tělesné funkce muže, zdraví i pohodu. Negativně ovlivňuje hodnoty hormonu LH, který kontroluje funkci varlat. Toto může vést až ke snížení počtu spermií nebo k poruše jejich funkce. [9, 15]

6.2.2 Příčiny

Abnormality spermií

Týká se množství spermií, jejich pohyblivosti a kvality. Problémy začínají při sníženém počtu spermií (oligospermie), u některých mužů se dokonce netvoří žádné (azospermie), dále při nižší pohyblivosti spermií (astenospermie) či při morfologických defektech spermií (teratospermie). Časté jsou i kombinace těchto jevů (oligoastenoteratospermie).

Varikokéla

Tzn. Rozšířené žíly v šourku. Odhaduje se, že tímto problémem trpí až 15% mužů, až 40% z nich má sníženou plodnost a tím se varikokéla stává nejčastější prokazatelnou příčinou mužské neplodnosti.

Vzniká na podkladě defektů malých žilních chlopní, které za normálních okolností napomáhají odtoku krve od varlat směrem nahoru k břišní dutině. Místo, aby krev odtékala,

hromadí se při varikokéle v žilách, čímž se zvětšují a rozšiřují. Lékař je schopen toto zjistit při pohmatovém vyšetření. [37]

Poškození vývodného systému

Nejčastější příčinou neprůchodnosti vývodního systému je vasektomie, dobrovolně prodělaná operace patřící mezi antikoncepční metodu, u nás se používá minimálně.

Další příčinou může být blokáda v labyrintu velmi jemných kanálků, kterými prochází sperma. Tímto problémem trpí kolem 7-9% mužů. Tyto kanálky se nacházejí v nadvarleti, ductus deferens (chámovod) a ejakulačních kanálkách. K přerušení průchodnosti může dojít v kterékoli části vývodného systému mezi varletem a močovou trubicí.

Dědičné a vrozené poruchy

Někteří muži mohou mít abnormálně změněnou část reprodukčního systému nebo některé jeho části mohou dokonce úplně chybět. Například až 1% mužů se rodí s nesestouplým varletem. Pokud není tento stav léčen, je funkce varlete vážně poškozena. Nesestouplé varle neznamena jednoznačně, že je muž neplodný, ale je to jistý rizikový faktor.

Další vrozenou odchylkou může být chybějící chámovod. Výzkumy dokazují, že počet spermií může být ovlivněn také dědičně. Muži s velmi nízkým počtem spermií mají riziko přítomnosti abnormálního chromozomu Y, přičemž tato porucha by mohla být přenesena na mužského potomka.

Neplodnost mohou ovlivňovat i další genetické poruchy, jako například Klinefelterův syndrom (jeden chromozom X navíc).

Další příčinou může být tzv. syndrom samotných Sertolliho buněk. Jde o vrozenou absenci zárodečných buněk, ze kterých se vyvíjejí spermie. Zárodečné kanálky jsou v tomto případě tvořeny pouze podpůrnými Sertolliho buňkami.

Imunologické poruchy

Přítomnost protilátek proti spermiím – tím rozumíme napadání vlastních buněk stejným mechanismem, jakým je napadán cizí materiál. Tyto protilátky se vyskytují asi u 10% neplodných mužů.

Příčina vzniku protilátek není jasná, ale domněnkou vzniku je například chemoterapie, expozice pesticidům, zranění, torze varlat, infekce a operace tříselné kýly.

Infekce

Mohou vést ke vzniku neplodnosti na základě vzniku jizevnaté tkáně blokující kanálky, kterými prochází sperma, nebo mohou přímo ovlivňovat tvorbu spermií a jejich pohyblivost.

Mezi tyto infekce patří: zánět prostaty, nadvarlete, kanálků, varlete, onemocnění močové trubice, močového měchýře, příušnice.

Deficit hormonů hypofýzy

Není častou příčinou, objevuje se asi u 2% všech případů mužské neplodnosti.

Stav, který je způsoben nízkými hladinami hormonů FSH a LH, se nazývá hypogonadotropní hypogonadismus. U žen tyto hormony ovlivňují ovulaci, u mužů tvorbu testosteronu, který ovlivňuje tvorbu spermií.

Ejakulační problémy

Ejakulací rozumíme výron semene z penisu. Nejčastějšími příčinami poruchy jsou impotence a retrográdní ejakulace.

Impotence je neschopnost dosáhnout erekce a může být způsobena jak fyzickými tak psychickými poruchami. Mezi ně patří diabetes mellitus, hypercholesterolémie, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, ale i některé léky, například antidepresiva.

Retrográdní ejakulace je stav, při kterém je semeno vstříknuto opačným směrem, do močového měchýře. Je pravděpodobně způsobena ochabnutím nervů ve svaly, který se za normálních okolností v průběhu ejakulace zavře.

Léky

Celá řada běžně užívaných léků může ovlivnit mužskou plodnost. Mechanismus ovlivnění je značně složitý, ale v podstatě se jedná o narušení hladin hormonů majících vztah k tvorbě spermií.

Například: ketokonazol, sulfasalazin, spironolakton, blokátory kalciových kanálů, alopurinol, kolchicin, gentamycin, nitrofurantoin, erytromycin, methotrexát, cimetidin, antipsychotika, antidepresiva, antihypertenziva. [9, 15]

6.3 Stanovení diagnózy u žen

Vyšetřování neplodnosti jak u žen, tak i u mužů znamená provedení celé řady testů. U lékaře mohou být oba partneři požádáni o vyplnění dotazníku, každý odpovídá na otázky zvlášť. Po vyplnění a podrobném zjištění anamnézy následuje podrobné vyšetření.

Toto vyšetření zahrnuje u žen odběr na chlamydiové infekce, kapavku, eventuálně i na další mikroorganismy. Bakteriální vyšetření zahrnuje rovněž odběr na mykoplasmata a ureaplasmata (často bývají příčinou časných samovolných potratů). Kompletní krevní odběry zahrnují vyšetření na výše zmíněné hormony, hepatitidu B, HIV, další viry, krevní skupinu a Rh faktor. Výsledek vyšetření hladiny hormonu FSH a estradiolu ve druhém nebo třetím dnu menstruačního cyklu napovídá o ovariální funkci a zásobě vajíček.

Cílené dotazy na zdravotní stav, proběhlé nemoci a menstruační cyklus spolu s fyzikálním vyšetřením pomohou určit, zda u ženy dochází k ovulaci či nikoli. Dle uvážení lékaře mohou být ženy požádány o měření bazálních teplot nebo jim jsou doporučeny soupravy k určování ovulace. [15, 36, 38]

6.3.1 Domácí testy

Měření bazální teploty

Týká se měření tělesné teploty měřené ráno. Metoda vyžaduje každodenní měření teploty v klidu, potom co se žena probudí, dříve než vstane z postele. Teplota se zaznamenává do grafu od prvního dne menstruačního cyklu. Těsně před ovulací může docházet k mírnému poklesu bazální teploty, zatímco zřetelný vzestup se objevuje po uvolnění vajíčka. Je doporučeno, aby se žena pokoušela o otěhotnění právě v období vzestupu bazální teploty. U většiny žen dochází ke změnám teploty uprostřed menstruačního cyklu, mezi 12. a 15. dnem. K získání přesnější představy o tom, kdy žena přesně ovuluje, je zapotřebí minimálně dvou až tří měsíců.

Testy na předpovídání ovulace z moči

Jednoduchá zařízení, která jsou na základě měření hormonálních hladin schopny určit průběh menstruačního cyklu. Tyto testy stanovují přímo hladinu hormonu LH v ranní moči ženy, a tím je metoda přesnější než měření bazálních teplot. Jelikož k uvolnění LH dochází těsně před ovulací, umožňuje tento test přesnější stanovení nejplodnějšího období ženy. Testy jsou k dostání v lékárnách a je nutné je dělat v daném období po dobu 3-5 dnů.

Podle návodu v soupravě se diagnostický papírek ponoří do moče a během dvou minut se na něm objeví, zda právě dochází ke vzestupu hladiny LH či nikoli. V okamžiku vzestupu LH se dá předpokládat, že k ovulaci dojde během následujících dvaceti čtyř hodin.

Test ovulace ze slin

Tento test je pro domácí použití velmi jednoduchý a vzhledem k možnosti dlouhodobého opakovaného používání je i levný.

Princip: v průběhu stoupání hladiny estrogenu se mění obsah soli ve slinách. Po zaschnutí sliny jsou krystalky soli vidět pod mikroskopem. Tento test se provádí právě malým kapesním mikroskopem na základě změny krystalické struktury slin v plodném a neplodném období. Pokud se krystalky jeví jen jako malé skvrny, znamená to, že je žena v období před ovulací. Známkou blížící se ovulace jsou krystalky soli ve tvaru kapradí. [9, 16]

6.3.2 Diagnostická vyšetření

Hysterosalpingografie (HSG)

Při tomto vyšetření se pomocí rentgenového snímkování dělohy a vejcovodů zkoumá horní reprodukční trakt. HSG pomáhá diagnostikovat neprůchodnost vejcovodů a děložní abnormality, jakými jsou například polypy, myomy nebo abnormality dělohy.

Principem je zobrazení kontrastní látky, která se vstříkne přes kanál děložního čípku do dělohy a odtud putuje do vejcovodů. Tato kontrastní látka se pak objeví na rentgenovém snímku. Barva ozřejmí tvar dutiny děložní a objasní i průchodnost vejcovodů.

Vaginální ultrazvukové vyšetření

Je velmi důležitou součástí vyšetření ženy, většinou bývá provedeno již při první návštěvě lékaře. Ultrazvukový přístroj funguje na principu zvukových vln velmi vysoké frekvence, pomocí kterých je vytvořen ostrý a přehledný obraz ženských pánevních orgánů, a umožňuje tak odhalení i drobných nerovností děložní sliznice. Pomocí UZ přístroje může lékař změřit výšku děložní sliznice a zjistit různé abnormality dělohy a vaječníků.

UZ pomáhá i při sledování folikulů. V době ovulace by měl folikul měřit 18 až 25 mm.

Sonohysterosalpingografie

Tímto vyšetřením rozumíme detekci drobných polypů, myomů či jiných abnormalit v děložní dutině. Vyšetření se provádí tak, že se do dutiny děložní zavede jemná cévka, přes kterou se aplikuje fyziologický roztok a zároveň probíhá ultrazvukové vyšetření.

Fyziologický roztok roztahuje dutinu děložní a usnadňuje tak pozorování. Toto vyšetření doplňuje hysterosalpingografií a poskytuje detailnější informace o dutině děložní.

Měření hladin hormonů

Hladiny hormonů se vyšetřují z krve. Ženské hormony ovlivňují každou fázi menstruačního cyklu a připadá jim tak klíčová role v ženské fertilitě. Pokud hladiny hormonů správně neklesají a nestoupají, je tím ovlivněna celá ovulace a šance na oplodnění jsou sníženy, případně dokonce nulové.

K samotné ovulaci dochází třicet čtyři až třicet šest hodin po začátku strmého nárůstu hladiny hormonu LH. U neplodných pacientek se vyšetřují i hladiny dalších hormonů, zejména TSH a prolaktinu.

Zvýšené uvolňování hormonů štítné žlázy (hyperthyreoidismus) a naopak jejich snížené uvolňování (hypothyreoidismus) ovlivňují ovulaci. Hormon prolaktin je produkován podvěskem mozkovým (hypofýzou) a za normální situace odpovídá za nástup a udržení tvorby mléka. Vysoká hladina prolaktinu naruší průběh menstruačního cyklu.

Cervikální hlen a postkoitální test

Cervikální hlen napomáhá transportu spermií přes kanál hrdla děložního do dutiny děložní, odtud pak do vejcovodu, kde dochází k oplodnění vajíčka. Produkce a kvalita hlenu závisí na hladině estrogenu, takže v průběhu ovulace, kdy je hladina estrogenu zvýšená, je zvýšená i produkce hlenu.

Test na vyšetření kvality cervikálního hlenu se nazývá postkoitálním testem, protože se provádí po pohlavním styku, nýbrž v dnešní době už není používán tak často jako dříve. K jeho provedení je třeba, aby pohlavní styk proběhl bez lubrikačního gelu a v době, kdy žena předpokládá ovulaci. Krátce po styku (6 – 10 hodin) je odebrán vzorek hlenu a vyšetřen pohyb spermií v něm. Sleduje se konzistence hlenu, tažnost, objem, pH (mělo by být 6,5 – 8,0, přičemž zásadité prostředí je pro pohyb spermií výhodnější).

Test je zhodnocen jako úspěšný, pokud je zachyceno více než deset spermií s dobrou pohyblivostí.

Biopsie endometria

Tímto vyšetřením rozumíme vyšetření výstelky dutiny děložní, které pomáhá určit, zda je výška struktura endometria vhodná k uhnízdění vajíčka. Rutinně se již nepoužívá, nicméně

občas bývá indikováno pacientkám s pravidelnými měsíčky a opakovanými samovolnými potraty. Lékař při něm odebere pomocí tenkého nástroje přes kanál čípku malý vzorek tkáně a ten je odeslán do laboratoře.

Laparoskopie a hysteroskopie

Laparoskopie je operační vyšetření sloužící k vyloučení či potvrzení přítomnosti endometriózy, srůstů, myomů a jiných abnormalit dělohy, vejcovodů a vaječníků. Přes malý řez v oblasti pupku se zavede do dutiny břišní laparoskop, jež umožní pohledem zkontrolovat pánevní a břišní dutinu.

Hysteroskopie je metoda sloužící k ověření a léčení jakýchkoli abnormalit nalezených při ultrazvuku, HSG nebo sonohysterosalpingografii. Tato metoda je dnes preferována, často v kombinaci s laparoskopií najednou. Při tomto vyšetření je ženě zaveden dlouhý tenký nástroj s optikou přes čípek do dutiny děložní a umožňuje její prohlédnutí. Umožňuje též odstranění myomů, polypů, drobných srůstů a též odběr sliznice biopsií.

Ne každá žena samozřejmě podstoupí všechna tato vyšetření, vhodná navrhuje konkrétní lékař konkrétní pacientce. [9, 15, 16]

6.4 Stanovení diagnózy u mužů

Ve většině případů je muž nejprve vyšetřen svým praktickým lékařem, který v případě zjištění jakýchkoli abnormalit při tvorbě spermatu doporučí pacienta na vyšetření k urologovi. Zde muž podstupuje celou řadu dalších vyšetření. Provádí se dotazník, odebírání sekratu na vyšetření infekčních chorob a hladin hormonů, lékař provede také vyšetření pohlavních orgánů, posoudí velikost a umístění varlat a okolních orgánů, bude vyšetřena i moč a vzorek semene. [9]

6.4.1 Diagnostická vyšetření

Analýza spermatu

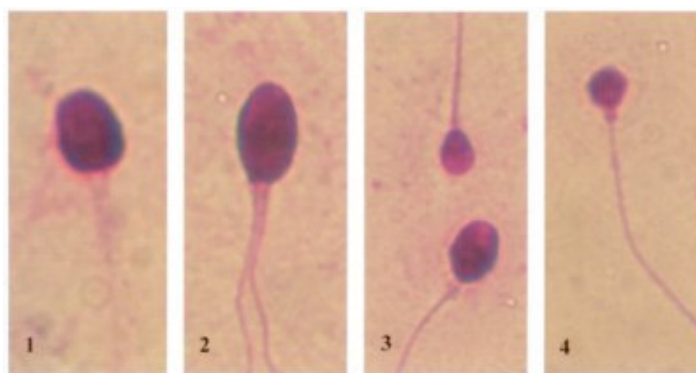
Stanoví, zda muž produkuje sperma, které je schopno oplodnit ženu. Základní vyšetření zahrnuje změření objemu, pohyblivosti a množství spermií. Provádí se pod mikroskopem.

K vyšetření spermatu je vhodné, aby muž nedosáhl výronu semene minimálně dva až pět dní před vlastním vyšetřením. Za účelem odebrání vzorku semene je zapotřebí, aby se muž dostavil do zařízení k tomu určeného, masturbací zde dosáhnout ejakulace a sperma zachytit

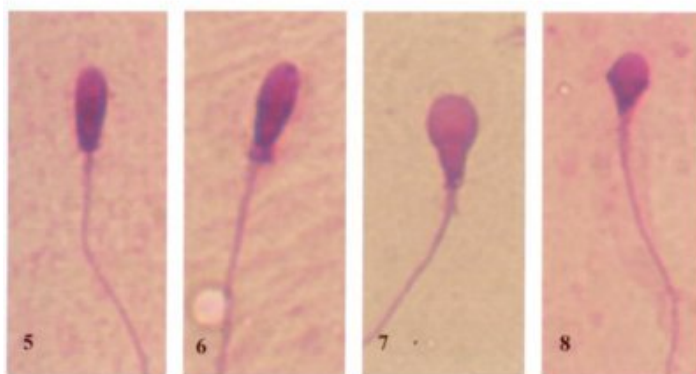
do sterilní nádoby. Tímto je zajištěno, že sperma nebude vystaveno nežádoucím vnějším vlivům, které by mohly výsledky analýzy zkreslit. Některá zařízení ovšem umožňují, aby muži získali sperma doma a okamžitě poté jej přinesli do laboratoře k vyšetření a to nejpozději do jedné hodiny.

Hodnocení spermatu:

- objem – normální množství se pohybuje v rozmezí 2 až 5 ml, pokud je množství vyšší, neznamená to, že má muž zvýšenou fertilitu, může být neplodný, i když je objem třeba dvojnásobný;
- počet spermií – udává se v čísle odpovídajícímu množství spermií na jedním ml, za normální množství se považuje minimálně dvacet milionů spermií na jeden mililitr;
- zkapalnění – v průběhu 30 až 60 minut po ejakulaci sperma zkapalňuje, tato schopnost je velice důležitá, protože pokud ke zkapalnění nedochází, spermie nejsou schopny plavat přes kanál hrdla děložního;
- morfologie – především tvar spermie, přičemž není známo, nakolik tvar spermie ovlivňuje její funkci, ale spermie se dvěma hlavičkami, dvěma bičíky nebo spermie bizarního tvaru mají jen malou šanci proniknout do vajíčka;
- pohyblivost – popisuje nakolik je spermie schopná pohybu, ve vzorku by se mělo pohybovat více než 50% spermií.



1 a 2 – megalocéfálie, diplozomní spermie s dvěma bičiky;
 3 – v horní části mikrocefálie oproti normální velikosti hlavičky spermie;
 4 – mikrocefálie, s neúplnou absencí mitochondriální spirály ve spojovací části;



5 – zúžená, protažená hlavička – tyčkovitá forma;
 6 – zúžená, protažená hlavička, cytoplazmatické reziduum v oblasti krčku a spojovací části, perzistence akroblastického granula – spermie nezralá;
 7 – zúžená hlavička v pars posterior – piriformní – hruškovitá hlavička;
 8 – tvarová změna hlavičky – forma žaludu;

Obrázek 6 - Morfologie spermií

Zdroj: [39]

Dotazování – osobní anamnéza

Zahrnuje otázky týkající se především:

- délky nechráněného styku;
- objemu semene;
- předchozího otcovství;
- úrazů pohlavních orgánů;
- prodělaných nemocí, včetně příušnic;
- infekcí, pohlavně přenosných chorob;
- nesestouplých varlat;

- užívaných léků;
- faktorů životního prostředí – stres, kouření, alkohol, drogy. [9, 15, 40]

7 Léčba neplodnosti

Základem kvalitní a efektivní léčby je dobře stanovená diagnóza příčin neplodnosti a optimalizace postupu léčby. Pokud těhotenství nepřichází po běžných lékařských postupech, je nejefektivnější a nejbezpečnější volbou metoda mimotělního oplodnění (IVF). Mezi základní chyby, jichž se mnoho párů dopouští, patří neustálé odkládání této terapie a její zařazení „až když vše ostatní selže“. Léta strávená čekáním na zázrak pak odsouvají neplodné páry do kategorie s horší prognózou díky narůstajícímu věku. Léčené páry se rovněž často dožadují léčby metodou indukce ovulace a následné inseminace spermií do dělohy, ale u některých diagnóz může být tento postup skutečně nebezpečný, neboť nelze dobře kontrolovat průběh hyperstimulačního syndromu a zabránit mnohočetnému těhotenství.

K výraznému zvýšení efektivity léčby přispěly i další metody, které jsou v rámci IVF hojně využívány. Patří k nim intracytoplazmatická injekce spermie do vajíčka (ICSI), kdy embryologové oplodní vajíčko přímým vpichem spermie. Výrazným krokem kupředu bylo také zavedení tzv. prodloužené kultivace. Z oplodněného vajíčka se vyvíjejí embrya, která jsou uchovávána ve speciálních médiích za stálých kultivačních podmínek. S odstupem tří až pěti dní pak může embryolog zjistit, že zatímco některá embrya se ve vývoji zastavila, jiná se naopak vyvíjejí optimálně a jsou vhodná k přenosu do dělohy. Při vyšším počtu kvalitních embryí je také možno některá zmrazit a využít je k případnému dalšímu transferu. V posledních letech jde ruku v ruce s objevováním genetických příčin neplodnosti také metoda genetické diagnostiky embryí, tzv. preimplantační genetická diagnostika (PGD), která patří k největším zlomům v reprodukční medicíně vůbec. Ta je v některých případech jedinou možností, jak zplodit zdravé dítě u páru se zvýšeným genetickým rizikem, ať již daným výskytem nejrozličnějších chromozomálních poruch u partnerů (včetně nesprávného počtu chromozomů v pohlavních buňkách), či nosičstvím vloh pro dědičná onemocnění. S úspěchem je preimplantační genetická diagnostika také uplatňována u párů, u kterých opakovaně došlo ke spontánním potratům nebo neúspěšným IVF cyklům. Indikace pro PGD se stále rozšiřují a díky tomu reprodukční medicína nyní může pomoci i tam, kde to dříve nebylo možné.

Při úplném výčtu možností léčby neplodnosti je nutno se zmínit, že díky legislativě v naší zemi je možno pomoci i párům, kde nedochází k vytváření kvalitních pohlavních buněk –

vajíček nebo spermií. Tito pacienti mohou využít programů darování pohlavních buněk nebo celých embryí.

Mezi tři základní pilíře léčby neplodnosti řadíme: farmakologickou léčbu, chirurgickou léčbu a metody asistované reprodukce. [41]

7.1 Hormonální léčba

Je jednou z nejčastějších metod léčby neplodnosti žen, provádí se pomocí hormonálních léků. Hormonální neplodnost je způsobena tedy poruchou hormonálních funkcí a pomocí těchto léků může být zpravena. Tyto léky mají za úkol v první řadě stimulovat ovulaci u žen a měly by být podávány až po kompletním vyšetření, kdy je mimo jiné i zřejmá průchodnost vejcovodů. Velmi často mohou být tyto léky předepisovány v kombinaci s další léčbou (například IVF).

Mezi běžně předepisované léky patří tablety, podkožní injekce, nitrosvalové injekce, popřípadě nosní sprej. [34, 41]

Antiestrogeny

Nejčastěji používaným léčivem ze skupiny antiestrogenů je klomifen citrát. V přesném slova smyslu jde vlastně o slabého agonistu estradiolu. Jedná se o nesteroidní látku, která se váže na estrogenové receptory v hypotalamu a hypofýze a svou vazbou vytěsňuje z těchto receptorů daleko silněji působící estradiol. Narušuje tak negativní zpětnou vazbu způsobenou estradiolem, není inhibováno vylučování gonadotropinů, a tím dochází ke zvýšení jejich hladiny v krvi. Vyšší hladina FSH způsobuje vyšší stimulaci růstu folikulů. Je pochopitelné, že tento mechanismus je účinný pouze u žen, které nemají zpětnovazebný systém již primárně narušený. Dalším předpokladem dobrého efektu je normální hladina estradiolu.

Nevýhodou léčby klomifenem může být nedostatečná stimulace růstu děložní sliznice (právě v důsledku inhibice působení estradiolu v tomto místě) a tedy zhoršení podmínek pro nidaci vajíčka. Dále se hovoří o horší kvalitě oocytů v důsledku předčasné luteinizace – následkem narušení negativní zpětné vazby dochází kromě žádoucího zvýšení hladiny FSH rovněž k nežádoucímu zvýšení hladiny LH. K nežádoucím účinkům klomifenu může dále patřit soubor příznaků jako u perimenopauzálních žen související s jeho antiestrogenním působením [41, 42, 43]

Gonadotropiny

V lidském organismu se v předním laloku hypofýzy uvolňují dva přirozené gonadotropiny – folikulostimulační hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH). Třetím gonadotropním hormonem je lidský choriový gonadotropin (hCG), který se tvoří v choriových buňkách placenty.

První gonadotropiny byly izolovány z moče menopauzálních žen. Látky obsahovaly stejný poměr FSH a LH. Vývoj postupně ukazoval, že přítomnost LH při stimulaci není žádoucí, může způsobovat předčasnou luteinizaci folikulů a tím zhoršení kvality odebraných oocytů. Proto se postupně začaly vyrábět preparáty více purifikované s minimalizací obsahu LH. S rozvojem metod se postupně začaly využívat přípravky obsahující pouze FSH.

Gonadotropní stimulaci folikulů lze využít ke stimulaci jak v případě plánovaných méně invazivních metod, např. indukce ovulace před intrauterinní inseminací (IUI), tak v případě potřeby hyperstimulace ovarií v rámci programu fertilizace in vitro (IVF), kdy je cílem stimulace získání většího množství oocytů (v ideálním případě kolem deseti z jednoho ovaria). Aplikovat FSH je vždy nutno v dostatečně vysokých dávkách, aby byla překročena jeho prahová koncentrace pro co možná nejvyšší možný počet folikulů. Naopak nedostatečné dávky gonadotropinu zůstávají bez odezvy.

Poslední z klinicky používaných gonadotropinů je hCG, který indukuje vlastní ovulaci po dozrání oocytů. Po jeho aplikaci dochází přibližně za 36 hodin k ovulaci.

Agonisté a antagonisté gonadotropin releasing hormonů

Gonadotropin releasing hormon (GnRH) je dekaeptid uvolňovaný v hypothalamu, který stimuluje sekreci FSH a LH z předního laloku hypofýzy.

Agonisté GnRH

Tito agonisté brání ovulaci, což je účelné v případě, pokud při indukci ovulace pomocí gonadotropinů dojde k hormonálnímu vzestupu uprostřed cyklu a vajíčka tak nestačí vyzrát. Děje se tak díky schopnosti těchto látek blokovat schopnost mozku stimulovat uvolnění FSH a LH.

Agonisté GnRH jsou látky s podobným biologickým účinkem jako GnRH, ale po určité době aplikace začnou mít opačný efekt, tzn., že dojde k zástavě produkce FSH a LH. To se využívá zejména jako hormonální příprava před cyklem mimotělního oplodnění, kdy přítomnost LH není v době růstu folikulu žádoucí.

Některé studie dokazují, že použití těchto látek zvyšuje pravděpodobnost početí u párů, u kterých žena trpí současně endometriózou. Důkazy, že použití GnRH agonistů před ovariální stimulací je výhodné pro dosažení těhotenství, jsou nesporné. [44, 45]

Antagonisté GnRH

Rovněž potlačují rychlý vzestup hladin FSH a LH, na rozdíl od agonistů činí toho okamžitě, ne postupně.

Dnes asi nejpoužívanější látkou je ganirelix. Další registrované přípravky obsahují účinné látky cetrorelix nebo abarelix. Účelem jejich aplikace v cyklech IVF je zabránit předčasnému píku LH indukovanému estradiolem uvolňovaným z rostoucích četných folikulů, a předejít tak předčasné ovulaci a luteinizaci jednotlivých folikulů, které se nacházejí v různých stupních svého vývoje.

Dehydroepiandrosteron

Dehydroepiandrosteron (DHEA) je steroidní látka, hlavní androgen secernovaný kůrou nadledvin. Dále je v lidském organismu syntetizován ještě v centrálním nervovém systému a v thekálních buňkách v ovariu. V periferní tkáni je následně konvertován na účinnější androgeny a estrogen (slouží tedy jako prohormon) a dále ve fyziologických hladinách zvyšuje sérovou hladinu insuline-like growth faktoru. Nově se ukazuje možnost jeho využití v asistované reprodukci, a to u žen trpících syndromem předčasného ovariálního selhání. U těchto žen, kdy ani vysokými dávkami gonadotropinu již nejsme schopni vyvolat maturaci (zrání) oocytů, totiž exogenní přívod vyšších dávek DHEA způsobuje, že dochází ke zvýšené meiotické aktivitě oocytů.

Ostatní látky využívané v léčbě neplodnosti

Výše zmíněné přípravky jsou látky, které slouží jednomu cíli – dosáhnout dozrání oocyty v ovariu a následně jeho oplodnění, a to buď přirozenou cestou či metodami umělého oplodnění. V ambulanci pro léčbu neplodných párů jsou využívány i další léčivé látky, ale zde se jedná již o cílenou léčbu konkrétních onemocnění, která mohou souviset s neplodností. Jejich podrobný výčet a popis je obsahem mnohých publikací a monografií a přesahoval by rámec tohoto sdělení. Proto zde uvádím pouze orientační shrnutí těch nejběžnějších.

a) Hyperprolaktinémie – zvýšené hladiny prolaktinu přímo interferují s ovulací, medikamentózní léčba spočívá v aplikaci dopaminergních agonistů – dopamin je přirozený antagonist prolaktinu.

b) Poruchy štítné žlázy – dysbalance hormonů štítné žlázy může negativně ovlivňovat plodnost – situace je obvykle řešena ve spolupráci s endokrinologem. [42, 43]

c) Hyperandrogenní syndrom (HAS) – jedná se o komplexní metabolickou poruchu charakterizovanou zvýšenou hladinou androgenů v krvi a oligomenoreou, případně dalšími metabolickými odchylkami. Ženy s HAS obvykle neovulují, pokud je cílem léčby pouze dosažení ovulace či hyperstimulace ovarií v programu IVF, potom se léčba neliší od postupu u „zdravých pacientek“. [33, 42]

7.2 Jiné možnosti léčby

Mezi ostatní možnosti patří odstranění polypů myomů, ložisek endometriózy s použitím laparoskopie nebo hysteroskopie (řadí se mezi chirurgické metody).

- 1) Operace varikokély u mužů: provádí se chirurgicky či mikrochirurgicky, často ambulantně.
- 2) Léčba retrográdní ejakulace: k léčbě se používá pseudoefedrin, vyskytující se pod obchodním názvem Disophrol nebo Clarinase a obvykle se používá při nachlazení. Při této indikaci se projeví jeho účinek zvýšením svalového napětí krčku močového měchýře.
- 3) Léčba poruchy ejakulace: Ejakulace může být uměle vyvolána buď pomocí stimulace penisu vibrátorem, nebo elektricky, tzv. elektrostimulací.

Mezi možnosti léčby poruch neplodnosti patří v současné době v největší míře i metody asistované reprodukce, které zahrnují celou řadu moderních technologických postupů využívaných v léčbě ženské i mužské neplodnosti. [9, 41]

8 Metody asistované reprodukce

Asistovanou reprodukcí (umělým oplodněním) by mohla být v širším slova smyslu označena jakákoliv manipulace s pohlavními buňkami (gametami) vedoucí ke zvýšení šance na početí u neplodných párů.

V užším slova smyslu se tento termín používá pro postupy vedoucí k umělému oplodnění v laboratoři - in vitro fertilizace (IVF).

Jak bylo již výše popsáno, metody asistované reprodukce zahrnují celou řadu moderních technologických postupů, při kterých jsou odebírána vajíčka z vaječníků, oplodněna mimo ženské tělo a potom zavedena do dělohy.

S použitím mimotělního oplodnění se poprvé na světě narodilo dítě ve Velké Británii v roce 1978. Od té doby jsou metody neustále zdokonalovány, úspěšnost metod stoupá a neplodné páry mají stále vyšší naději, že se jim podaří otěhotnět. [36, 46]

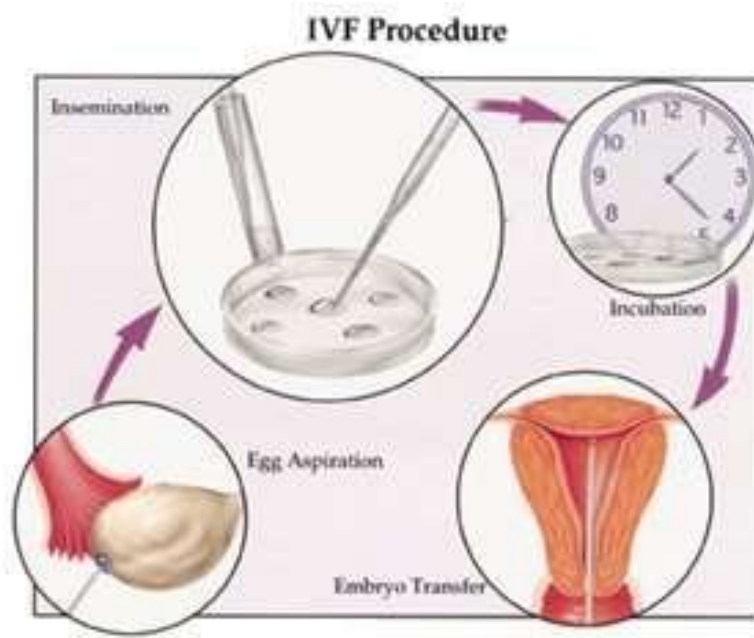
In vitro fertilizace (IVF)

První pokusy s umělým oplozením byly poprvé úspěšné před více než 27 lety (1978), kdy se díky lékařům R. Edwarse a P. Steptoea, narodilo první dítě na světě metodou IVF (Louise Brownová - Velká Británie). Od této doby bylo použitím technologie IVF počato více než dva miliony dětí. Je to komplex postupů, při kterých se manipuluje přímo se zárodečnými buňkami - vajíčky a spermii - mimo organismus ženy - proto mimotělní oplodnění.

Po hormonální přípravě směřující k dozrání většího počtu vajíček, jsou tato těsně před ovulací přenesena odsátím přímo z vaječníků do speciálního kultivačního media spolu s vybranými spermii partnera. Po oplození dochází ke kultivaci, kdy již fertilizační proces probíhá zcela přirozeně a bez zásahu zvenčí. Oplodněná vajíčka (embrya) jsou pak transferována zpět do dělohy ženy.

Fertilizace probíhá v embryologické laboratoři. Získaná vajíčka jsou umístěna do zkumavek s kultivačním médiem a následně oplozována přidáním zpracovaných spermií partnera nebo dárce. Při dobrém spermiogramu probíhá tzv. „klasická IVF metoda“, při které jsou vajíčka kultivována společně se spermii ve speciálním médiu a kontrolována, zda dochází k samovolnému oplození „ve zkumavce“. Pokud jsou parametry spermiogramu nedostačující, nebo se jedná o tzv. „imunologický faktor neplodnosti“, nemohlo by k oplození

vajíček výše popsaným způsobem dojít. V takovém případě je nutné použít tzv. mikromanipulační techniku nazvanou „intracytoplazmatická injekce spermií“ (ICSI). [9, 46]



Obrázek 7 - IVF

Zdroj: [47]

Příprava před IVF

Hormonální stimulace: vícenásobný růst vajíček zvyšuje možnost získání většího množství kvalitních vajíček a následně více embryí vhodných pro transfer. Superovulace je dosažena stimulací ženy hormonálními léky, přičemž žena je neustále pod kontrolou lékaře.

Odběr vajíček - pick up: odběr vajíček z vaječníků se vykonává v krátkodobé celkové anestezii pod kontrolou transvaginálního ultrazvuku a trvá v průměru 10-20 min. Výkon je prováděn speciální punkční jehlou, která se přes poševní stěnu dostane až k vaječníku, odkud se následně odsávají vajíčka. Pacientka je po tomto výkonu propuštěna domů asi po 2 hodinách.

Nejprve se u partnerky pomocí hormonální stimulace vyvolá ve vaječnících tvorba a zrání vajíček (v tzv. folikulech). V příslušnou dobu, která se stanoví pomocí jednoho či více hormonálních a ultrazvukových vyšetření, se z vaječníků odsaje obsah folikulů, v němž se

pak v laboratoři vyhledávají vajíčka. Odběr folikulární tekutiny probíhá v krátkodobé narkóze pomocí ultrazvukové sondy poševní cestou.

Odběr a příprava spermií: vzorek spermií se získává od partnera v den odběru vajíček ve speciální zvukově izolované místnosti určené pro tyto účely. 2-5 dní před odběrem spermií je doporučena sexuální abstinence ve snaze získat co nejkvalitnější vzorek semene. Po krátké době tzv. preinkubace (cca 2-6 hod.), která spočívá v opakovaném proplachování a aktivním vycestování spermií do média, jsou vajíčka oplodněna partnerovými spermii ve společném roztoku v množství cca 50.000-100.000 spermií na jedno vajíčko. K oplodnění dochází spontánně, spermie vlastním pohybem docestují k vajíčku a pronikají jeho obaly. Společná kultivace vajíček a spermií trvá 16-20 hodin. Po této době zjišťuje embryolog úspěšnost fertilizace (oplodnění), která je charakterizována přítomností dvou prvojader a dvou pólových tělísek. V případě, že má muž pochybnosti, zda bude schopen získat sperma v den odběru vajíček, má možnost nechat si je zamrazit (kryokonzervovat) předem. MESA/TESE (viz níže) je také jednou z možností získání spermií při IVF cyklu u mužů, kteří nemají žádné spermie v ejakulátu.

Kultivace embryí: embrya se kultivují na speciálních médiích v termostatu 2-5 dnů, do doby než jsou zavedeny do děložní dutiny. Některá nadbytečná embrya mohou být zamražena a uskladněna pro eventuelní pozdější použití.

Embryotransfer (ET) je metoda, při které se embrya přenášejí do děložní dutiny pacientky tenkým speciálním katetrem. Embrya jsou zavedena s malým množstvím tekutiny – média (viz obrázek č.8). Tento výkon je rychlý, většinou bezbolestný a nevyžaduje anestezii. Počet zavedených embryí závisí hlavně na věku pacientky, počtu předchozích neúspěšných IVF cyklů a přání pacientky. Většinou se přenášejí 2 embrya. Pacientka asi po jedné hodině od ET odchází domů. Za 2 týdny se dostaví na oddělení k vyšetření těhotenského testu. [9, 36, 46]

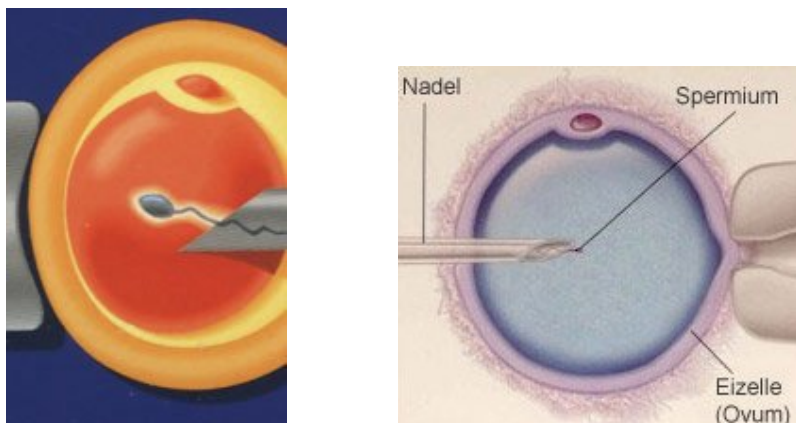


Obrázek 8 - EMBRYOTRANSFER

Zdroj: [48]

Mikromanipulace – intracytoplasmatická injekce spermií (ICSI)

Metoda „intracytoplasmatická injekce spermií“ (ICSI) je náročnou mikromanipulační technikou, kdy je spermie nasáta do velmi tenké a ostré skleněné kapiláry a tato je zavedena do vajíčka přes jeho obal a spermie z této kapiláry je injikována do nitra vaječné buňky (injekce spermie).



Obrázek 9 - ICSI - Intracytoplasmatická injekce spermií

Zdroj: [49]

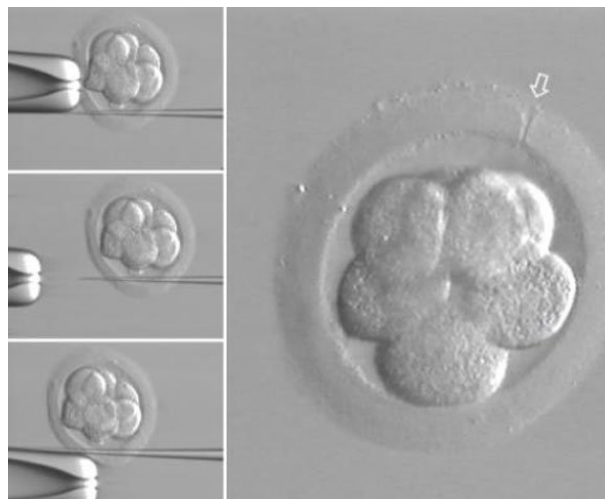
Indikace pro ICSI jsou neschopnost spermií spontánně oplodnit vajíčko (nízký počet, nízká pohyblivost), imunologické příčiny neplodnosti, selhání oplodnění při klasické metodě IVF, při opakovaných neúspěšných pokusech umělého oplodnění, při vyšším věku, při zisku malého počtu vajíček, při užití kryokonzervovaných spermií, při užití darovaných vajíček aj. Tato metoda má velmi vysokou úspěšnost oplození. Pacientka musí samozřejmě podstoupit běžnou proceduru superovulace a odběru vajíček a partner musí dodat vzorek spermatu. Na základě současných znalostí lze konstatovat, že oplození vajíček takto získanými spermiemi nezvyšuje riziko porodu plodu s vrozenou vývojovou vadou ve srovnání s těhotenstvími po spontánním oplození (2,3 %). [9, 46]

Prodloužená kultivace embrya

Prodloužená kultivace je laboratorní technika, která podstatně zlepšuje výsledky při dosahování těhotenství technikou IVF a ET. Kultivace embryí se prodlužuje nad 48 hodin, nejlépe však až do stádia blastocysty (5-6-ti denní kultivace). Kultivace se provádí na 2-3 různých typech speciálních zahraničních medií. Dochází k lepšímu růstu a diferenciaci embryí. To umožní lepší posouzení vývoje jednotlivých embryí a výběr těch nejkvalitnějších k zavedení do dělohy. Sníží se tak pravděpodobnost zavedení embryí s omezenou schopností buněčného dělení. Embrya jsou transferována do lépe připravené děložní sliznice a mají vyšší šanci na uchycení. [9]

AH – asistovaný hatching

Princip metody spočívá v šetrném otevření obalu embrya (zona pellucida) laserem. Cílem je zvýšit úspěšnost uchycení (implantaci) embryí v děloze. Indikací k AH je věk pacientky nad 35 let, opakované nedosažení těhotenství po transferu kvalitních embryí nebo také zvýšená hladina FSH u pacientky. AH může pacientce doporučit embryolog v případě zjištění opticky silnějšího obalu embrya. [50, 51]



Obrázek 10 - AH - Asistovaný hatching

Zdroj: [52]

Kryokonzervace a kryoembryotransfer (KET)

Zmražení embryí je metoda, kterou lze konzervovat nadbytečná embrya a uchovávat je libovolně dlouhou dobu v tekutém dusíku pro pozdější přenos. Kryokonzervace se používá tehdy, když jsou k dispozici více než dvě eventuelně tři embrya, která není možno přenést v daném cyklu pro riziko vícečetného těhotenství. V případě těžkého ovariálního hyperstimulačního syndromu či nevhodných podmínkách pro transfer (např. jiná akutní nemoc pacientky, nízká sliznice děložní apod.) se zamrazují všechna embrya. Ne všechna embrya lze po zmrazení přenášet. Asi 25% může být poškozeno mrazícím procesem.

Úspěšnost transferu zamrazených - rozmrazených embryí (kryoembryotransfer - KET) bývá o něco nižší než u přenosu čerstvých embryí. Pro ženu je však výhodou, že nepotřebuje opakovanou hormonální stimulaci a další odběr vajíček. Na základě současného stavu vědomostí není známo zvýšené riziko abnormalit či vrozených vývojových vad po uchování embryí touto metodou.

Pokud máme větší počet kvalitních embryí, můžeme je zmrazit pro pozdější použití. Pokud žena neotěhotní ve stimulovaném IVF cyklu, zavádíme v některém z dalších menstruačních cyklů po jednodušší hormonální přípravě rozmražená embrya do dělohy. [53]

Chirurgický odběr spermií

Soubor operačních technik, kterými lze získat spermie přímým odběrem ze tkáně varlat nebo nadvarlat je možné užít v případě, že spermie v ejakulátu nejsou vůbec přítomny. V

některých případech je porucha plodnosti muže způsobena změnami na mužském chromozomu, a proto je před výkonem nutné genetické vyšetření.

A) MESA (Micro Epididymal Sperm Aspiration)

Jedná se o mikrochirurgické odsátí spermií z nadvarlete - zákrok, který se provádí v případě porušení transportu spermií mezi nadvarlem a močovou trubicí. Výkon se až na výjimky provádí v celkovém znecitlivění otevřenou cestou, tj. cca 3cm dlouhým řezem na šourku se získá přístup k nadvarleti a pipetou se z kanálků odsaje tekutina. Tato je v průběhu operace podrobně analyzována v embryologické laboratoři. Pokud obsahuje živé spermie, jsou použity k oplození vajíček metodou ICSI. [9, 46]

B) TESE (Testicular Sperm Extraction)

V případě, že technikou MESA nebyly získány žádné spermie, přistupujeme k technice TESE. Jde o zákrok, kterým lze, pokud jsou vytvořeny, získat spermie z kanálků zárodečného epitelu v případě, kdy nejsou schopny uvolnění, či transportu z varlete do nadvarlete.

Tento výkon navazuje na předchozí zákrok MESA. Z malých řezů v obalu varlete se získá malé množství tkáně varlete. Získaná tkáň varlete je pak dále zpracována v laboratoři. Pokud jsou v embryologické laboratoři nalezeny živé spermie, jsou použity za pomoci metody ICSI k oplození vajíček. [9, 46]

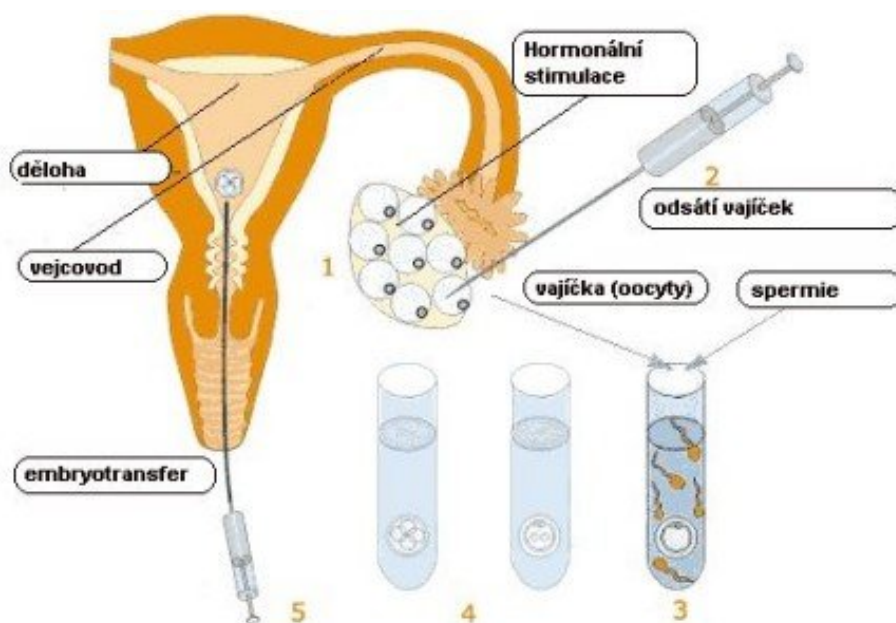
C) TESA (Testicular Sperm Aspiration)

Jedná se o velmi podobnou metodu jako je TESE, ale nedochází k odběru testikulární tkáně. Metoda je méně invazivní než TESE. Dochází při ní pouze k aspiraci testikulární tkáně tenkou jehlou. Kvalita takto získaných spermií je zhruba stejná jako u TESE a hodí se tedy k terapii neobstrukční azoospermie. Dá se také použít u obstrukční, ale kvalita spermií ji posouvá až na metodu třetí volby. [9, 46]

Darování ženských pohlavních buněk

U žen, u kterých není možné získat nebo použít jejich vlastní vajíčka (nemají vaječníky, ženy s předčasně vyhaslou činností vaječníků, s některými dědičnými chorobami s mitochondriální dědičností, jejichž nosičkou je vždy žena) je možné po hormonální přípravě dosáhnout těhotenství použitím darovaných vajíček, oplozených spermii partnera.

Darování tedy zahrnuje získání vajíček od dárkyně, jejich oplození buď spermii partnera, nebo spermii dárce a následně zavedení embrya do dělohy ženy.



Obrázek 11 - Odběr vajíček

Zdroj: [54]

V ČR pocházejí darovaná vajíčka od anonymní dárkyně, ve věku maximálně do 35 let, nejlépe po porodu alespoň jednoho dítěte. Dárkyně podstupují genetická a laboratorní vyšetření, při použití jejích vajíček se většinou reprodukční centra snaží vybrat takové dárkyně, jejichž tělesné charakteristiky jsou alespoň částečně podobné charakteristikám příjemkyně, například barvou vlasů, očí, ale i krevní skupinou.

Ženě, která se rozhodne absolvovat léčbu sterility metodou darování vajíček, je třeba v přípravném cyklu otestovat dělohu, zda je schopná vytvořit sliznici vhodnou k přijetí a uhníždění transferovaných zárodků (embryí).

Nejčastěji je předepsán syntetický estrogen ve formě tablet, injekcí nebo náplastí (Estrofem, Estraderm, Agofollin), který pacientky užívají ve stoupající dávce po dobu 14 dnů. Následně je provedeno ultrazvukové vyšetření s měřením výšky děložní sliznice a eventuálně dojde k úpravě dávkování estrogenů. Celkem tento testovací cyklus zabere 14 dní až 3 týdny, při příznivém nálezu je možno ihned plánovat cyklus léčebný.

Darování vajíček přináší ve srovnání s adopcí kromě jasněho genetického příspěvku otce (50 %) i možnost ovlivňovat výživu a spokojenost svého plodu matkou již před narozením.

Rovněž zkušenost s vlastním těhotenstvím od samého počátku, porod a bezprostřední možnost kojení přináší pro dítě, matku a celou rodinu jednoznačný benefit.

Rizika samozřejmě také existují, stejně jako u těhotenství vzniklých pohlavním stykem nebo metodou IVF. Při metodě darování vajíček 12-15 % těhotenství ukončeno potratem. Okolo 20-30 % těhotenství je vícečetných v závislosti na počtu transferovaných embryí. [9, 38, 46]

Darování spermií

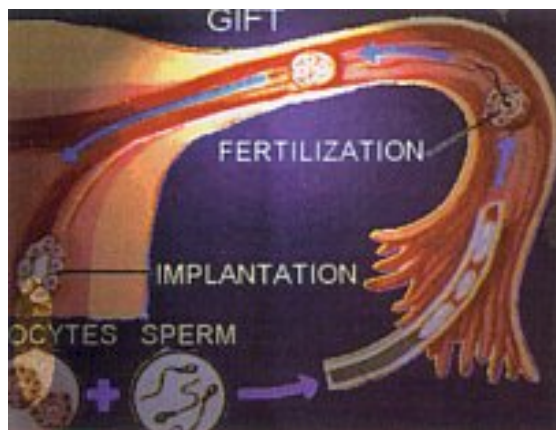
U mužů s tzv. azoospermií (nepřítomnost spermií v ejakulátu), u kterých není možné získat spermie ani operačními technikami, lze k oplodnění vajíček použít spermií dárce.

Dárcovství spermií tedy zahrnuje získání, uskladnění a použití darovaných spermií anonymním dárcem buď metodou umělé inseminace, nebo pomocí techniky IVF. Dárce je rovněž vyšetřen na genetické odchylky, pohlavně přenosné nemoci, HIV, hepatitidy a cystickou fibrózu. [46, 53]

Problém týkající se dárcovství spermií je v současné době shledáván především v etické rovině. Dárcovství je limitováno několika faktory, cílem je a rizika přenosu infekčních a genetických poruch jak na matku, tak na potomstvo, dále určitá věková hranice dárce a v neposlední řadě je zde problém týkající se anonymity dárce. Existuje rozdílnost mezi jednotlivými zeměmi, každá má jinou politiku, jiné směrnice, kterými se řídí. [55, 56]

Přímý přenos gamet do vejcovodů (GIFT)

Při této metodě jsou nejprve vajíčka odebrána z vaječníků a následně jsou spolu se spermatem zavedena přímo do vejcovodu, tak aby byl co nejvíce napodoben přirozený průběh oplodnění. Metoda rovněž zahrnuje vyvolání ovulace pomocí léků a přípravu spermatu. [46]

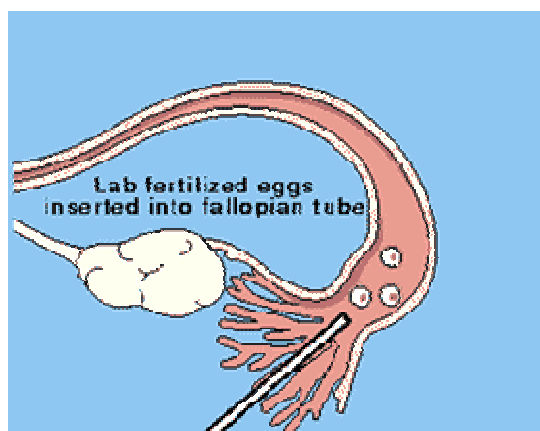


Obrázek 12 - GIFT - implantace oocytů a spermii

Zdroj: [57]

Přímý přenos zygot do vejcovodů (ZIFT)

Zygota je buňka vzniklá splynutím vajíčka a spermie. Od GIFT se liší tím, že vajíčka jsou spermii oplodněna mimo ženské tělo a do vejcovodů jsou zavedena až následně. [46]



Obrázek 13 - ZIFT - implantace zygot

Zdroj: [57]

Intrauterinní inseminace (IUI)

Jedná se o nejjednodušší metodu asistované reprodukce. Spermie se metodou SWIM UP (vycestování) zkoncentrují a pročistí. Poté se zavádějí speciálním katetrem do dutiny děložní v období ovulace. [58]

Jedná se o relativně jednoduchý a bezbolestný výkon, provádí se ambulantně bez anestezie. Tento typ léčby je vhodný při hraničních hodnotách spermioqramu. Úspěšnost IUI po stimulaci vaječníků se pohybuje mezi 10-15% na cyklus.

IUI je obvykle určena párům, u kterých snaha otěhotnět i po ročním úsilí nebyla završena úspěchem a u kterých zatím není zcela jasná příčina neplodnosti. Před samotným procesem IUI by pacientka měla projít důkladným vyšetření příčiny neplodnosti. Za normálních okolností se při IUI používá sperma partnera.



Obrázek 14 - IUI - Intrauterinní inseminace

Zdroj: [59]

Další metodou je umělá inseminace spermatem dárce (AID), kdy se použije sperma anonymního vyšetřeného dárce. Naše centrum se řídí zákony a právními předpisy České republiky a doporučením výboru Sekce asistované reprodukce pro léčbu neplodnosti pomocí dárcovství spermatu. Z hlediska těchto nařízení je použití čerstvého spermatu dárce pro inseminaci zakázané. Všechny vzorky spermatu musí být zmrazeny a uskladněny po dobu 6 měsíců a dárce se musí opět otestovat na přítomnost infekčních onemocnění. Před tím, než se daný vzorek spermatu poskytne k použití, musí být oba výsledky, při odběru a půl roku po zamrazení negativní. Tento postup je v souladu naší snahou pro ochranu pacientky, která podstoupí proces IUI.

Požadavky na partnera - metoda IUI se zakládá na přirozené schopnosti spermií oplodnit vajíčko v pohlavním traktu ženy. Studie dokazují, že tato metoda je neefektivní v případech,

kdy sperma partnera má nízkou koncentraci nebo spermie mají špatný tvar. Testy spermií by měly vykazovat přiměřenou funkčnost:

- koncentrace spermatu (počet spermií/ml);
- motilita (procento pohyblivých spermií);
- morfologie (tvar spermatu).

Požadavky na pacientku - žena by neměla mít nějaké zjevné příčiny neplodnosti. Testy by měly vykazovat normální ovulaci, průchodné vejcovody a normální dutinu dělohy.

Ženy s poruchami ovulace se mohou léčit metodou IUI v případě, že její reakce na stimulaci je adekvátní. V těchto případech hormonální léčba stimuluje ovulaci a IUI je načasované na období ovulace. Hormonální stimulace se obvykle používá i u žen bez poruch ovulace.

Ženy s endometriózou se mohou léčit metodou IUI, když nemají žádné deformace orgánů v břišní dutině.

Úspěšnost metody IUI je od 5 % až do 15 % na cyklus (v závislosti na věku ženy) a v případě, že koncentrace spermatu partnera je v limitu normy a vejcovody ženy jsou volně průchodné.

Lékař může nejdříve provést 3 IUI cykly, a když nedojde k otěhotnění, pak může doporučit metodu účinnější - in vitro fertilizaci (IVF). Výhodou metody IUI oproti IVF je, že nevyžaduje odběr vajíčka a celkovou anestezii.

Komplikace po IUI jsou vzácné, nicméně mohou se vyskytnout infekce nebo přenos pohlavních nemocí (ze spermatu partnera).

Mezi rizika hormonální léčby kontrolovanou ovariální hyperstimulací patří také možnost výskytu vícečetné gravidity a syndromu ovariální hyperstimulace (zvětšení vaječníků). K riziku vícečetné gravidity může dojít již v případě výskytu 2 zralých folikulů. V tom případě může lékař tento léčebný cyklus zrušit. [36, 46]

Preimplantační genetická diagnostika (PGD)

Jedná se o soubor technik, které se používají pro zjištění genetické výbavy buněk (blastomer) embryí. Tyto techniky umožňují najít poruchy v počtu a stavbě chromozomů, které by mohly vyvolat vznik vrozených vývojových vad a jiných onemocnění.

Indikace této techniky zahrnuje několikanásobné selhání IVF technik, vyšší věk pacientky, porod dítěte s vrozenou vývojovou vadou, opakované potraty aj.

Odběr buněk embrya probíhá naříznutím zona pellucida, následuje nasátí buňky a její fixace a biopsie v cytogenetické laboratoři.

Po úspěšném vyšetření blastomer jsou vyšetřená zdravá embrya transferována zpravidla po dalších 2 dnech kultivace.

Metodika PDG nám umožňuje „nahlédnout“ do genetické výbavy vyšetřovaného embrya, ale i když se jedná o spolehlivou metodu, není možno postihnout všechna genetická onemocnění. Proto se pacientkám, které otěhotní po provedení PGD doporučuje během těhotenství absolvovat další testy jako je např. amniocentéza (vyšetření plodové vody) a konzultace s odborným lékařem – genetikem. [9, 60]

Poplatky za zákroky

Všechny české pojišťovny v současnosti hradí pacientkám mimotělní oplodnění zpravidla třikrát, některé i čtyřikrát za život klientky. Pacientky musejí samozřejmě vyhovět několika kritériím, jako jsou například věk pod čtyřicet let a garance léčby v akreditovaném středisku. Ovšem léčbu s takzvanými hluboce zmraženými embryi už pojišťovny nehradí. Léky pojišťovny hradí jen v částečné výši.

Léčba ICSI je zpoplatněna. V případě, že spermiogram je výrazně patologický, přistupují lékaři povětšinou k využití metody ICSI, za niž klienti platí z vlastní kapsy. Stále je však třeba mít na paměti, že kdybyste měli celý zákrok hradit ze svého v plné výši, museli byste si našetřit částku přesahující 70 000 Kč.

Jestliže má žena k dispozici zamražená embrya z předchozího IVF cyklu, může je využít kdykoliv v budoucnu. Tento zákrok nazývaný kryoembryotransfer se pojišťovnou nezapočítává do vlastních IVF cyklů a pacientka si ho hradí sama. [36, 46]

(Pozn.: Údaje jsou platné k roku 2009 v ČR.)

9 Závěr

Diplomová práce se zabývá zpracováním tématu týkajícího se neplodnosti a umělého oplodnění.

Tato problematika je v dnešní době velice aktuální a týká se poměrně velkého počtu lidí. V hospodářsky vyspělých evropských zemích zůstává podle statistik nedobrovolně bezdětných kolem 15% manželských párů, infertilita čili neplodnost tedy postihuje každý asi desátý pár.

Práce se nevěnuje praktické části, její přínos shledávám v teoretické rovině. Cílem bylo sepsání informací z většího počtu literárních zdrojů do jednoho uceleného obsahu, který by měl pomoci čtenářům se v této problematice lépe zorientovat, jelikož odborné literatury věnující se neplodnosti a asistované reprodukci je v českém jazyce nedostatek. Čtenáři se nejprve seznámili s obecnými pojmy a principy fungování rozmnožovacího systému, anatomií a fyziologií pohlavních soustav, neplodností a následně možnostmi léčby a metodami umělého oplodnění.

Diplomovou práci doporučuji všem, kteří se o tuto problematiku zajímají, ať již jako odborníci, tak především jako laici, kterých se tato problematika dotýká osobně.

Seznam použité literatury

- [1] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie : 2.díl*. Praha: Avicentrum, 2002. 470 s.
- [2] SCHREIBER, Michal. *Funkční somatologie*. Jinočany : H&H, 1998. 467 s.
- [3] Zdravcentra [online]. 2010 [cit. 2010-02-10]. Pohlavní soustava. Dostupné z WWW: <http://obrazky.cz/detail?id=eJyVz01rgzAAgOF7/ov58LMOxmBftVTaUgppqLyUmqcm mJjNRO3/9tsOug93e0wMvW6e6Xr/6td27TbabeLnDVXmWgAAfg6tqnRjuvxxvQ7IjZs57ygAf8M1rOpRmrAo9VoCeQu7CLdOKZj0KRudwWQ0a3p7A9eHzl8TR/uhb50T6yIw0G0jlzh9A8z3DhA52Y6N1AIVvQwpDqGrTvvVb14r1XUk89RYfDxWjZWj1aRye6iJ7CN9P8ATFj0cAFujHZ/Kg326KAhOSSEJJC6boW%2BDEGPglBGP86neCKBtAoZgUdmlIRMd0jZh/%2B8EX8FC17qOopxkia0jkXA0/QLqQN0SQ&sId=5sHe8NbpwHeQC8g9O6yE&s=img>
- [4] FERIN, Michel. *Menstruační cyklus*. Praha : Grada, 1997. 283 s.
- [5] MACKŮ, František ; ČECH, Evžen . *Gynekologie*. Praha : Informatorium, 2002. 143 s.
- [6] *Gyn* [online]. 2000-2003 [cit. 2010-02-10]. Ovulace. Dostupné z WWW: http://obrazky.cz/detail?id=eJyVjstugkAARffzMTAPIEwTYgwPlSCd2iqRTcMMI4wITACx9evtom666/LknpscTnLEV9E5f/M8gABywUldJl4CFBQrHdQBP2cYKpEGzkFaa5H0s%2BMhJQ/j%2B/5vVwdbuwjtOI213y9u4gz/Iq7LY27VMt2T4%2BZbf9ynAcQCVhfXkNbiZD6aRMFWzyxLDsk6fIngW3ZNXnPIJR7cRnf3K3qz08Ml8zslY2zRWQtdlFsk9qKdJv5hm9d0Z4m6qtjikaDqOUanTn20apDR0rRdX7WHkAOwQgCEFiDzFVpaqQIZWYpTFIGpD9K2pxsV/ehB2AYIIWhiXvCAuch3XItYD%2B5tufQ&sId=5sHe8NbpSV6PC3k_dUct
- [7] MACKŮ, František; ČECH, Evžen. *Porodnictví*. Praha : Informatrium, 2002. 171 s.
- [8] STOPPARD, Miriam. *Početí, těhotenství a porod*. [] : Neografie, 1996. 352 s.
- [9] DOHERTY, Maud C.; CLARK, Melanie M. *Léčba neplodnosti*. Brno : Computer Press, 2006. 121 s.
- [10] *Family* [online]. 1999 [cit. 2010-04-18]. Symptotermální metoda II.- měření teploty. Dostupné z WWW: <http://obrazky.cz/detail?id=eJyVkEtvGkAcxO/7YXgsD6WJabQI2gfyqCBcmuXPAIsXIbBY5NPXQ3vqqYc5TDK/yWRyiPIp4zwfDmLvPtd0ONS5u7D7aKNkp82Qa6GBVKQuUcm4oP1KRRiRXaiA3V5fscWgcUyincdUa6%2B%2BtrXAneoUx2PhbhvQQg62Mh2esoYk071wb71F2ezfRU4d9xNnpD8%2BSgLL03n77L0%2BpJeNnyqhH8zesbBDHsfBCgkvYQunWuqxJ5w4AmaWX%2Bpx8TidwQhaGNfTbSDNTNJ1gGohugdZLknD%2BE2CWa5kMoq2Z/Ka0wvZkZ7TYZCrnpQfqvTZVX8J4ORCz5pp6VItGmQYyv0EHWHjN9rQghEsdQwGSnqoJWgbmQ2P/9mp4iXSMWCzxKZJwMrzQgPrG7hDhQc&sId=5sHe8NbpO2VyC3TGMpGF>
- [11] VOLLMER, Helga. *Hormony a co o nich musí vědět ženy*. Praha : Pragma, 1997. 152 s.

- [12] ČERNÝ, Miloš. *Rodina a dědičnost*. Praha : Avicenum, 1971. 314 s.
- [13] SILBERNAGL, Stefan. *Atlas fyziologie člověka*. Praha : Grada, 1993. 352 s.
- [14] TURNER CD. Biological effects of the ovarian hormones. *In General Endocrinology*. 1976, 16, s. 466–476 .
- [15] ULČOVÁ-GALLOVÁ, Zdenka. *Diagnóza-neploďnost*. Praha : Petrklíč, 1999. 118 s
- [16] *Andrologie* [online]. 2007 [cit. 2010-02-11]. Dostupné z WWW: <<http://www.andrologie.cz/page>>.
- [17] *Jitpartnership* [online]. 1997 [cit. 2010-04-18]. Placenta. Dostupné z WWW: <<http://obrazky.cz/detail?id=eJyVzltvgjAABeD3/hellSp0iVm8TOc28IaAfVIK6WwVpCngkF8/Q7LXJUvOw3n5cg5fNvKIwzpdvowBAsgFXyqrhBkjQAB73UE%2BL24fmCieL0bMvtRHu7htML0nGBKv5Tm3dxmfw2Y9o%2BcEN7c0fms30aJMZRlsc4evRZ7mrOogTReEW9Pm02UYaro9z7aEj/2VzSQ6%2BN1OvdxAG9b34Sh2wTLwxhse76zv%2BC3vQ9jY0XDAkk7CJqzx9m3C%2BcQB3YZFSmH94EyKrST5Z1VpVmproKU0ql%2B7zIrZNhWipeWipnJ1FajxDiWv5Zn/5QotSfHdAd6oSscjCAENgYAjT8xbIIFUN9/ZgQzHDZcVU%2B/%2Bc9wi5AEBORug52bBczZ8AS%2Bwet94Z%2B&sId=5sHe8NbpOXh0C3kFSV-L>>.
- [18] CATES W, FARLEY T.M, ROWE P.J. Worldwide patterns of infertility: is Africa different? *Lancet*. 1985;2:596–598. doi: 10.1016/S0140-6736(85)90594-X.
- [19] WHITMAN-ELIA G.F, BAXLEY E.G. A Primary Care Approach to the Infertile Couple: Clinical Review. *J Am Board Family Pract*. 2001;14:33–45.
- [20] ARAOYE M.O. Epidemiology of infertility: Social problems of the infertile couples. *West Afr J Med*. 2003;22(2):109–106.
- [21] OLATUNJI A.O, SULE-ODU A.O. The pattern of infertility cases at a university hospital. *West Afr J Med*. 2003;22(3):205–207.
- [22] TOLSRUP I.S, KJAER S.K, HOIST C, SHARIF H, MUNK C, OSIER M. Alcohol use as predictor for infertility in a representative population of Danish women. *Acta Obstet gynecol Scand*. 2003;82(8):744–749
- [23] SALEH R.A, AGARWAL A, SHARMA R.K, NELSON D.R, THOMAS A.J Jr. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: A prospective study. *Fertil Steril*. 2002;78(3):491–499. doi: 10.1016/S0015-0282(02)03294-6.
- [24] LOUCKS AB (2003) Energy availability, not body fatness, regulates reproductive function in women. *Exerc Sport Sci Rev* 31,144–148
- [25] OLIVE D.L, SCHWARZ L.B. Endometriosis. *New Engl J Med* 1993, 328, s. 1759.

- [26] HANEY A.F. Endometriosis associated infertility. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1993, 7, s.791–812.
- [27] DMOWSKI W.P, RANA N, MICHALOWSKA J., et al. The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates. *Fertil Steril* 1995, 63, s. 555–62.
- [28] WHELLER J.M. Epidemiology and prevalence of endometriosis. *Infertil Reprod Med* 1992, 3, s.345–9.
- [29] POPPE K, VELKENIERS B. Thyroid and infertility. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 2002;64(6):389–399.
- [30] AZZIZ R, WOODS K.S, REYNA R, KEY T.J, KNOCHENHAUER E.S, YILDIZ B.O: The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745–2749
- [31] NORMAN R.J, DEWAILLY D, LEGRO R.S, HICKEY T.E: Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370:685–697.
- [32] STEIN I.F, LEVENTHAL M.L: Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181–186.
- [33] Hyperandrogenní syndrom. *Česká gynekologie*. 2000, č.5, s. 292-297.
- [34] Léčba neplodnosti je stále úspěšnější. *Vademecum zdraví*. Zima 2005, ročník 1., s. 62-63.
- [35] Mužský faktor neplodnosti. *Moderní gynekologie a porodnictví*. Prosinec 2002, volum 11, č.4
- [36] *Neplodnost* [online]. 2007-2009 [cit. 2010-02-11]. Dostupné z WWW: <<http://www.neplodnost.org/>>.
- [37] World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992; 57:1289-93.
- [38] *Repromeda* [online]. 2008 [cit. 2010-02-11]. Dostupné z WWW: <<http://www.repromeda.cz/>>.
- [39] *Babyonline* [online]. 2007 [cit. 2010-02-11]. Dostupné z WWW: <http://obrazky.cz/detail?id=eJyVj8uOgjAARff9F0GKIkxiJvE5mtEB1IjdmFKqVPtSCghfP2xMZju7e5N7TnKJO%2BFEOBpF4zEYucDxwYVxQ59jB4wCgL/iPmp6hsGjLiFh917eXJVFULUpLAfbPcHQdyYk1n/9TNFtxS%2BqixZt%2BFxUaRT1OJE8y6XdIcEPr76KfKfmx16hcm2Rsna4GPHz/k9PMTxPlnUEXMmx8OmjtpFu%2BF5RJdrDq6Xkp9Xsgq1IipgLGuv7Im5vJ%2BW7mn2eLKeRDBdNRmag9wY/WHbGTbYSnHaKMmZpNajVJJhi7T2SuArtQtNn4LRM8mbtDm3gsqCSuZYN319K%2Bq6/mvoUENzZbqlqZgtqeYqk6owblvKnopUySnXbFyIzgYuB4Y%2Bh4YDN9SQTOgh5ZmpKD4SXKL>

KGGz4vM/F4MhcKCP4Yh4GfbcDPp0AP1f9Yydbg&sId=DQMqpB-AY7BA1s2SDa6W&s=img

- [40] Mužský faktor neplodnosti. Moderní gynekologie a porodnictví. Prosinec 2002, volum 11, č.4
- [41] BRINSDEN P, HARTSHORNE G, HIRSH A, OWEN E. *Reproductive Medicine: From A to Z*. Oxford. Oxford University Press, UK; 1998.
- [42] Léčba hyperandrogenního syndromu. Moderní gynekologie a porodnictví. 2000, volum 9, č.3
- [43] HORSKÝ, Jan; PRESL, Jiří. *Gynekologická endokrinologie*. Praha : Avicenum, 1978. 553 s.
- [44] CHILLIK C.F, ACOSTA A.A, GARCIA J.E, et al. The role of in vitro fertilization in infertile patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1985, 44, s. 56–61.
- [45] DICKER D, GOLDMAN G.A, ASHEKANAZI J. et al. The value of pre-treatment with gonadotrophinreleasing hormone (GnRH) analogue in IVF-ET therapy of severe endometriosis. *Hum Reprod* 1990, 5, s. 418–20.
- [46] *Crmzlin* [online]. 2006 [cit. 2010-02-11]. Dostupné z WWW: <<http://www.crmzlin.cz/page/100.uvodni-stranka/>>.
- [47] *Homefertility* [online]. 2002 [cit. 2010-04-18]. In- vitro Fertilization. Dostupné z WWW: <<http://obrazky.cz/detail?id=eJyVkFtrgzAART/zY2yMqYmDMLilnaP26qrNW0zjzDRVNPX261sYex3s7TwcDh8fT5gGDgE2BZkqjWwWNsA24O9HKPyq2yBPCb1yuVPcL07V7REbUwS9MCq0cl6l8OGwW7LvFA3dNfmY9vGqTZds4kldPvkuT0zzeIAsCbzwxIZ9XCKmWH%2BKD9422QYsyneX25sf3s7wMG0bucbDFdIFoOOUh3guiUqjVQHbz%2BA2z%2B6BMxK5JmeB%2BcUvtKw3uxSC3Jj6ZTbr%2B97KKy0z2RhVKjNaotIz1WXW18r%2BlnhjrNw8j5hDgAgGrvPra3lVHFu1Eq3kjch/mu3rf/bZiAlbQpdSTiSUHvEIoi5%2BAHQke20&sId=5sHe8NbpOcDOC3Tt4eUT>>.
- [48] *Adebar* [online]. 2002 [cit. 2010-02-10]. Embryo transfer. Dostupné z WWW: <<http://obrazky.cz/detail?id=eJyVj89vgjAAhe/9Q3YbtGWdYEJMNmFI1BmnolxMf61UATuoovz187Add9jhHb7kfcl7eYY0r8uLSNKC1fMq305CgACG4FOXVjYhAgTQZAn5%2BHSZ4kDzKn6m3vG8806XhRcFNjv39CPvxdumW6wmXVrlhiXLkh/gNa1nQVrPjazWwS4j5IfTfAwRh0X5HhHNE9FTjMYzLPosam8bFYbgS0RrfluJGK7TYzydxuViD4uaEHJVL4%2BKb1/3SwvFxmRPoLDWDF236zqHCslo4/CTQ62rK%2BUyXQrZuNI6B6P%2BbBqqpGMKM7Ln9v6YPRgVYh8g7x4Cgf8rVlJoihyjeStpw4u7Xrm6Hf1nLUIDgLDvMxkwOYCYUcRI4H0DrnB%2BIg&sId=5sHe8NbpC49oC3kf9Oa5>>.
- [49] *Drkristiansen* [online]. 2010 [cit. 2010-02-10]. Building Families Today. Dostupné z WWW: <<http://obrazky.cz/detail?id=eJyVzsFugjAAgOF732XQFkFZQpYF1GGGQxFxXEwpFSoUCUXAPv2WJbtvt/yJT9JtorsHAfMDYAW4MLrnnUOAgsMyNseUu82vGOBU7G>>

yiFHdP43bEOL0kWFobw%2BxoMa%2Bph6cPtz0muFpyE8bFSYrmbmpIqe2/u47i1JBkgmmJ98OonQKk/pKcSXosq7Cw1FF63h2EJtxBwuTxoFK4ZTk3IYBT53L6vFaGCs3Ko9k6fme7Z7F0bvzhDVFF6zh/qGegsyMQdn37bOuj%2BOo5V3Vcdlz0kjWaPQmdNmShstS54IUtoQ%2BG/natS3%2BhiTrBk6Z1MpeADyDACMEkPWLBCs5wVrLqWSko%2BWP5fLIP/MILwBCeM7QzLlIoM6Ft0ks2/wldHil3&sId=5sHe8NbpO_fGC3ky7unx>.

- [50] BLAKE D.A, FORSBERG A.S, JOHANSSON B.R, WIKLAND M. Laser zona pellucida thinning—an alternative approach to assisted hatching. *Hum Reprod.* 2001;16:1959–64.
- [51] CHECK J.H, HOOVER L, NAZARI A, O'SHAUGHNESSY A, SUMMERS D. The effect of assisted hatching on pregnancy rates after frozen embryo transfer. *Fertil Steril.* 1996;65:254–7
- [52] *Sci.muni* [online]. 0 [cit. 2010-04-18]. Embryologie. Dostupné z WWW: <<http://obrazky.cz/detail?id=eJyVkeTvgkAAhO/7XwrLriI0MU1VUGhBQAmPS7MslKWySpFX5deXQ5v02B7mMJl8k8wksSsoDoacm/24giXZmzBBTGScroECEATvVd0Vt7UCMCCHANJdM7wivaLcVAm%2B9AluBg8bevKryA6dyQ5t4wUxlu/dZi7jc1bTHbw725ST6BomsaU7p3TyZpFY1F5k9sW3P0W%2B7saulZ7ZMblucB4JxZ/c8KxssB85a2Bf%2B3jTe4O/zSx9f2gLyAI3K%2BqHlhia4ZThqrVyN3OO52fAuk48yv14jJLK4n310qikyw6QouLHBhecNyFL1sDvbVNnzW3u1xxUhZwoUofovw7LrGOg4U2/6TpQFn%2BgLzIK4IkUdG2IDfKJNpwuWqf/jNBQRpQIMYq1PEiR5mCVG2xJF%2BNgl9S&sId=5sHe8NbpwskmC3gsXK2V>>.
- [53] *Solen* [online]. 2005 [cit. 2010-02-11]. Dostupné z WWW: <<http://www.solen.cz>>.
- [54] *Nova* [online]. 2010 [cit. 2010-02-10]. Darování lidských vajíček. Dostupné z WWW: <<http://obrazky.cz/detail?id=eJyVUN1ugjAYve%2B7lJaChC4xS6ZTdOocU6felbZCEaiDyoSnX7PFZLe7Ojkn3/nJtyGxus1NN4uOGWtezW3mFuxrOAQuIBicVGfKpXQtY1GM%2BVi3C0IVLycB887Xg6fbtfdM%2BZTqZDohidqNl93uKR6ZPvF2vbDa4c2GLW0uJvVgqW6zbbQvus9T/T6v480onObrVUpfRouPaL0Vxy3IjLk8IKRklkrHVE6lW%2BbwHpVSKPYrN8j38W2PVrolGFM0CCjF1Mkv6d3918dS1qsK9bJiqBc1axVksFetNpWCjekKJFhtjy0rlGjOHc9gy3LF5Rn6UKgCGm3BSFjJ5CokLHUuncyUBbAzgIc9QOI9%2BGflwLko3khW88zhukSqefzPB1wSgjD0JPdFKAOf%2Bkeik%2BQb0MGMRQ&sId=5sHe8NbpwjuC3TOPwAc>>.
- [55] AMUZU B, LAXOVA R, SHAPIRO S.S. Pregnancy outcome, health of children, and family adjustment after donor insemination. *Obstet Gynecol* 1990; 75:899–905.
- [56] GOTTLIEB C, LALOS O, LINDBLAND F. Disclosure of donor insemination to the child: the impact of Swedish legislativ on couples' attitudes. *Hum Reprod* 2000; 15: 2052–6.
- [57] *Gynecology* [online]. 1998 [cit. 2010-02-10]. Dostupné z WWW: <<http://obrazky.cz/detail?id=eJyVj81OhDAAhO99mEIpybE7C4uktVEMQHxQkoppUItQoHA08vFq4mXOUzmm8zkXR9npzAECFgmaESv2Rgi4AHymJo0UstuTFQgqry7B3Vxgtbzgh4DGgariq1WJLHresnN60XuFs70%2BvOL1KMtv37Mp2amykwS9Z9Gc5F>>

valDeyJfs8R8X04aM0Xd/GvAOt1sOdYazrCvn2xajqFd8gHw0hCWeTsYtGl/wQ%2B
DnwP9JLUyrVi2ESBLZaHndsgBwPIPCXkqWwxIGDoBMjI20hVdIQ0/1/1iLLB4GP
MfYdt3Y9lzmVXTs/UyRrMA&sId=5sHe8Nbpw80aC8kRoUpq>.

- [58] KAHN J.A, VON DURING V, SUNDE A, SORDAL T, MOLNE K. Fallopian tube sperm perfusion: first clinical experience. *Hum Reprod* (1992) a 7(Suppl. 1):19–24.
- [59] *Chicago-ivf* [online]. 2002 [cit. 2010-04-18]. Intrauterine Insemination. Dostupné z WWW:
<<http://obrazky.cz/detail?id=eJyVjl1vgjAYRu/f/zKg7aqwhCxzCsPMxKHrxhUprwXqZHxVUH/9jMlul%2BzqSU7OSZ6NEEsgQB3I9cGozifggXyJHZzXwyv1NFbBRLKvY8LqYc0WHoZenYUBzbSYr85iFj%2BbS8bEZXdlyZvvg%2Bfw6XgY400a5osm%2BEzREIVySI7tdn0qPpZtqJ72q3ZmEiiNaR5sexxHC0uNsqjv9JBbWFd2GIWyUL0dvUfWvin%2BUredkqZS3%2BYmy745AaMMKJkAuf8NK7XTklmNx17JDstbqfvH/9w11AWXc05clUuCfMqvQ34ANvFo/w&sId=5sHe8Nbpwx8FC8kpd8FW>>.
- [60] WERLIN L, RODI I, DeCHERNEY A, MARELLO E, HILL D, MUNEE S. Preimplantation genetic diagnosis as both a therapeutic and diagnostic tool in assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2003;80:467–8.

Seznam zkratek

AH	Asistovaný hatching
AID	Inseminace spermatem dárce
DHEA	Dehydroepiandrosteron
ET	Embryotransfer
FSH	Folikuly stimulující hormon
GIFT	Přenos gamet do vejcovodů
GnRH	Gonadotropin releasing hormon – hormon uvolňující gonadotropin
HAS	Hyperandrogenní syndrom
hCG	Lidský choriový gonadotropin
HSG	Hysterosalpingografie
IVF	In vitro fertilizace
ICSI	Intracytoplazmatická injekce spermie
IUI	Intrauterinní inseminace
KET	Kryoembryotransfer
LH	Luteinizační hormon
MESA	Micro epididymal sperm aspiration
PCOS	Syndrom polycystických ovarií
PGD	Preimplantační genetická diagnostika
PID	Pelvic inflammatory disease
TESA	Testicular Sperm Aspiration
TESE	Testicular Sperm Extraction
TSH	Thyreotropin
UZ	Ultrazvuk
ZIFT	Přenos zygot do vejcovodů